

Année 1955

N° **345**

T H E S E
pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

par

O L I V O , Henri, Raphaël
Né le 24 Mars 1928 à Paris XIV°

Présentée et soutenue publiquement le :

T i t r e

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA VITAMINE B12
DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

Président

M. le Professeur DE GENNES .

Ed. A.G.E.M.P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : O L I V O

Prénom : Henri, Raphaël

Date de la soutenance :

N° d'ordre :

1

OLIVO Henri Raphaël
Contribution à l'étude de
la vitamine B12 dans le
traitement de l'asthme.
PARIS Dact. In 4° 51 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

2

OLIVO Henri Raphaël
Contribution à l'étude de
la vitamine B12 dans le
traitement de l'asthme.
PARIS Dact. In 4° 51 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955.

3

OLIVO Henri Raphaël
Contribution à l'étude de
la vitamine B12 dans le
traitement de l'asthme.
PARIS Dact. In 4° 51 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

4

OLIVO Henri Raphaël
Contribution à l'étude de
la vitamine B 12 dans le
traitement de l'asthme.
PARIS Dact. In 4° 51 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

Année 1955

N° _____

T H E S E

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

—○—

p a r

O L I V O , Henri, Raphaël

Né le 24 Mars 1928 à Paris XIV°

Présentée et soutenue publiquement le :

—○—

T i t r e

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA VITAMINE B12

DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

—○—

Président

M. le Professeur DE GENNES .

—○—

Ed. A.G.E.M.P.

—○—



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY
CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE,
LEMTIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON,
OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANCN.

DOYEN Léon BINET
(membre de l'Institut)

ASSEESSEUR..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique.....	DEJARUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports...	CHAULET-BERT (P.)
Biologie Médicale.....	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN (R.)
Carcinologie.....	OBERLING (C.)
Chimie médicale	N....
(Hôtel-Dieu.....	PROCC (P.)
Cliniques (Broussais.....	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Chirurgicales (Salpêtrière.....	MONDOR (H.)
(Cochin.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	MERLE D'AUBIGNE (E.)
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT (E.)
Clinique de Chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de Puériculture.....	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (F)
(Hôtel-Dieu	BENARD (H)
Cliniques (Bichat.....	LAMOCHE (G)
Médicales (Cochin.....	MOREAU (R)
(Broussais.....	DE GENNES (L)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	JUSTIN-BESANCON (I)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR-VALLERY-RADOT (L)
Clinique Médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition.....	BOULIN (L)

Clinique	(Tarnier.....	LANTUEJOUL (I)
Obstétricales	(Ludolocque.....	LEVY-SOLAL (I)
	(Port-Royal.....	LACOMME (M)
Clinique ophtalmologique.....		VELTER (E)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....		AUBIN (A)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....		RICHET (C)
Clinique psychiatrique infantile.....		HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale.....		COSTE (P)
Clinique stomatologique.....		DECHAUME (H)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale.....		LEMAIRE (A)
Clinique urologique.....		FEY (B)
Embryologie.....		CIROUD (A)
Génétique		LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....		MOUQUIN (M)
Histologie.....		CHAMPY (C)
Hygiène et Clinique de première enfance.....		CATHALA (J)
Hygiène et Médecine préventive.....		JOANNON (C)
Médecine du travail.....		DESCILLE (H)
Médecine Légale.....		P. MEDELIEVEE (I)
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....		GAILLARD (H)
Pathologie chirurgicale.....		MENEGAUX (G)
Pathologie exotique		LAVIER (C)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE
Pathologie Humorale et immunologique expérimentale (Chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale.....		BARIETY (M)
Pathologie et thérapeutique générales.....		GARCIN (J)
Pédiatrie sociale.....		MARIE (J)
Pharmacologie et matière médicale.....		HAZARD (R)
Physico-Chimie médicale (Chaire à titre personnel)		DOGNON (A)
Physiologie.....		BINET (L)
Physique médicale.....		STROHL (A)
Radiologie médicale		DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....		MOULONGUET (P)
Thérapeutique.....		TURPIN (R)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	(DEBEYRE J (DELMAS A Pr.)
Anatomie Pathologique.....	(N... (GAUTHIER-VILLI (Mlle P. Pr. s. c (BUSSEY F (GOUYGOU C (FASQUELLE R (NEVOT A
Bactériologie	BOURLIERE F
Biologie Médicale.....	(ETTORI J Pr. s
Chimie Médicale.....	(JAYLE M.F. Pr (SCHAPIRA G DUPERRAT F
Dermato-Syphiligraphie.....	BULLIARD H Pr
Histologie.....	(COUJARD R (N...

Hydrologie.....	DEBRAY O
Hygiène.....	BOYER J
Médecine Légale et du Travail.....	(DEPARIS M
	DEROEFER L
	(GAULTIER M
	(HADENCQUE A
Neuro-Chirurgie.....	DAVID M
Neurologie	EEZE (S. do)
Obstétrique.....	GRASSET J
	(LEPAGE F
	(MAYER M
	(MERCIER R
	(MORIN E
	(RAVINA J
	(VARANCOT J
Ophtalmologie.....	OFFRET G
	(DESVIGNES P
Orthopédie.....	
Oto-Rhino-Laryngologie.....	HALPHEN E Pr.s.ch
	(AUBRY M
	(MADURO R
Parasitologie.....	BRUMPT L
	(CHABAUD A
Pathologie chirurgicale.....	ABOULKER F
	(BAUMANN J
	(GOSSET J
	(HUGUIER J
	(LAURENCE G
	(LEGER L
	(LORTAT-JACOB J
	(OLIVIER Cl
	(PADOVANI P
	(POILLEUX M
	(ROUX M
	(RUDLER (J.C.)
	(VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale.....	N...
Pathologie Médicale.....	BERNARD J
	(BOUDIN G
	(CASTAIGNE P
	(COMTE M
	(DECOURT J
	(DMART A
	(DREYFUS Gilbert
	(FAUVERT R
	(HAMBURGER J
	(KOURILSKY R
	(LAMOTTE M
	(LAROCHÉ C
	(MILLIEZ P
	(PEQUIGNOT H
	(PERRAULT M
	(RAMBERT P
	(THIEFFRY St
	(TURIAT J
Pédiatrie	JOSEPH R
	(LAPLANE R
	(N.....

Pharmacologie.....	LEVY Mlle J. Pr. (CHEYMOL J.E. F.
Physiologie.....	BARGETON D. Pr. (PARROT J.L.
Physique Médicale.....	DJOURNO A. Pr. (GOUGEROT L
Pneumo-phtisiologie.....	KREIS B
Psychiatrie.....	BARUK H
Psychiatrie infantile.....	MICHAUX L
Stomatologie.....	CERNEA (CHAPUT Mme A
Thérapeutique.....	PERRAULT (chargé l'enseignement
Urologie.....	KUSS R

III - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), CATILLIER (J) (Clinique Chirurgicale),
LE LORIER V (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Clinique Chirurgicale.....	AMBLINE A PATEL J SICARD A
Clinique Médicale.....	BROUET G CACHERA R HAGUENEAU M F MARCHAL G SOULIE E
Clinique Obstétricale.....	ECALLE G
Clinique Ophtalmologique.....	RENARD G
Clinique Urologique.....	COUVELAIRE R

Secrétaire Général de la Faculté.....	MOREL J
Secrétaire	Mlle CHAINTRE

Conservateur, chargé de la direction.....	Docteur HAHN
Conservateur.....	Mlle GOICHON
Bibliothécaires.....	Mlles DUMAITRE LE NOIR G, LETT QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 Déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Lucien DE GENNES

Professeur de clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux.

Pour le grand honneur qu'il nous fait en voulant bien accepter la présidence de notre Thèse, nous le prions de recevoir ici l'expression de notre gratitude, et l'hommage de notre admiration très dévouée.

A notre Maître

Monsieur le Docteur André JACQUELIN

Médecin de l'hôpital Necker

qui nous a inspiré cette étude, nous a permis de la réaliser et au cours de laquelle il nous a prodigué ses conseils. Qu'il veuille bien recevoir le témoignage de toute notre reconnaissance pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé dans son service.



A la mémoire de ma Mère ,

A mon Père,

A toute ma famille,

A mes amis.



CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA VITAMINE B12
DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME



- INTRODUCTION -

La vitaminothérapie tend à prendre plus d'importance à mesure que ses avantages et ses succès, la connaissance des carences vitaminiques et de leurs mécanismes, sont apparus.

Depuis 1948, le facteur anti-pernicieux des Anglo-Saxons, a vu ses indications s'élargir dans tous les domaines de la pathologie, dans le même temps que sa constitution s'éclaircissait.

L'immense intérêt qu'elle présente dans le traitement de l'anémie pernicieuse de Biermer, où, associée à l'hépatothérapie et à l'acide folique, elle transforme le pronostic jadis fatal, s'est étendu à celui des autres anémies hyperchromes macrocytaires et en fait à toutes les anémies, mettant en relief ses propriétés hématopoïétiques.

Progressivement cernée par la biochimie et l'expérimentation clinique, la vitamine B 12 s'est révélée posséder une action certaine sur les divers métabolismes, et particulièrement sur celui des protéines.

Son intervention dans l'anabolisme protéique, plus précisément, a permis de tenter une interprétation physico-chimique de son action en neurologie et sur la croissance, a permis d'émettre l'hypothèse de la présence dans sa molécule -dont la formule a récemment été établie- de deux portions : l'une à détermination hématopoïétique, où le rôle du Cobalt semble prédominant, l'autre, distincte, agissant sur la synthèse des protéines. Pour certains, toutes ces actions relèveraient d'une même propriété plus générale de régénération cellulaire dont l'origine complexe n'est pas encore tout à fait démêlée.

Quoi qu'il en soit, l'activité ANTI-ALLERGIQUE et ANTI-TOXIQUE de la vitamine B 12 que l'expérimentation clinique a mis en évidence, apparaît comme rattachée par les auteurs à cette faculté de favoriser la synthèse protéique.

Il était logique que ces dernières propriétés, entre autres, incitent les expérimentateurs et les

cliniciens à essayer cette nouvelle thérapeutique dans les maladies allergiques. Il était également naturel que ces propriétés de détoxication vis à vis de certaines agressions médicamenteuses fassent songer à l'asthme drogué.

A priori donc, cette thérapeutique était intéressante à ce double titre , à expérimenter dans la maladie asthmatique.

D'ailleurs c'est fortuitement que son efficacité fut constatée , dans certaines dermatoses allergiques accompagnées d'asthme . Ce dernier ayant été influencé par le traitement et ayant régressé parfois mieux que la dermatose elle-même.

A partir de là d'autres essais furent plus systématiquement tentés, ne donnant pas, il faut le dire, le résultat décisif escompté. Néanmoins, on pouvait parler d'une activité indiscutable. Quant aux possibilités d'échecs, n'étaient-elles pas à prévoir, puisque tel est le sort de toutes les thérapeutiques anti-asthmiques . En tout état de cause, l'on ne saurait en effet prétendre ici à une innovation révolutionnaire et définitive. De plus, peut-être faut-il incriminer, en partie au moins, les modalités et les indications exactes non encore précisées du traitement.

Des interprétations bio-chimiques et physiologiques virent alors le jour, qui tendirent à en faire avant tout une thérapeutique de terrain, comme nous le verrons au cours de ce travail, au même titre que les traitements de désensibilisation non spécifique.

Déjà ainsi, elle présenterait un gros intérêt. Mais nous espérons montrer qu'à d'autres titres encore, elle mérite une place de thérapeutique symptomatique d'appoint, procédant d'ailleurs peut-être de la même propriété générale de régénération cellulaire.

A ces avantages s'ajoute également le fait que l'administration de vitamine B 12 est simple, et sans danger ; ce que l'on ne saurait dire de toutes les solutions proposées à ce problème si complexe, qu'est le traitement de l'asthme.

Quant aux observations qui servent de base à notre travail, nous essayerons d'en tirer quelques conclusions sur la place que cette thérapeutique peut revendiquer, sur les limites à respecter dans ses indications, en vue d'une meilleure efficacité.

Dans ces conditions, il nous a donc paru utile, en cela inspiré et conseillé par notre maître André JACQUELIN, médecin de l'Hôpital Necker, en rapportant ici sa statistique des années 1953-1954-1955, de contribuer à montrer l'intérêt que ce sujet semble mériter.



CHAPITRE I : HISTORIQUE

VITAMINE B12 et ALLERGIE.

(48) Le premier rapport date de 1927 : WEDGEWOOD & GRAND montrent que certaines races animales, dont le rat ne peuvent présenter de phénomènes d'hypersensibilité anaphylactique, que lorsqu'elles sont placées en avitaminose B.

(14) En 1945, COCA fait disparaître certaines dermatoses allergiques par la thérapeutique folique. De la

(13) même façon, en 1948, CASTEX, GARCIA, ET ZELASCO notent la guérison d'une dermatite vésiculeuse avec porphyrinurie par l'acide folique.

Pour la première fois, en 1950, fortuitement, apparaît l'introduction de la vitamine B 12 dans la thérapeutique anti-asthmaticque. WETZEL & Coll. traitant par la vitamine B 12 des enfants en retard de croissance, ont la surprise de constater la guérison par cette thérapeutique d'une bronchite allergique. Le sommeil de cet enfant était interrompu depuis deux mois par des attaques d'asthme ; l'anorexie était très importante. Le traitement entraîna la disparition des symptômes dès la première semaine. Les auteurs en concluent logiquement à l'action de la vitamine B 12 sur les troubles allergiques respiratoires.

(44) Un peu plus tard, en mars 1950, VINCENZO TRAINA démontre expérimentalement que la vitamine B 12 est capable de protéger le cobaye contre le choc anaphylactique produit par l'injection d'histamine. Il opère sur 12 cobayes, qu'il répartit en deux groupes. Le premier comprend 4 animaux qui reçoivent une injection intracardiaque de 0,12 mg. d'histamine et meurent tous dans la demi-heure qui suit, avec des signes de choc intenses.

Le deuxième groupe compte 8 cobayes qui reçoivent au préalable 15 $\times$ de vitamine B 12 puis 15 minutes plus tard une injection intracardiaque de 1 mg. d'histamine. Aucun d'eux ne meure, bien qu'ils présentent encore des signes de choc.

Il en conclut que la vitamine B 12 est active, même à des doses minimales, pour protéger le cobaye contre une dose léthale d'histamine. Il pense d'ailleurs à cette époque qu'elle est plus active contre le choc histaminique que contre le choc anaphylactique.

Le même auteur, en juillet 1950, partant de l'hypothèse que les anémies macrocytaires peuvent être liées à un blocage anaphylactique de la moelle osseuse, particulièrement en ce qui concerne l'hérythropoïèse, s'efforce de vérifier que cette action anti-anaphylactique est bien due à la vitamine B 12 dont on connaissait déjà l'efficacité dans le traitement des anémies hyperchromes macrocytaires. Il opère alors sur plusieurs cobayes d'un poids moyen de 450 g., sensibilisés au préalable par 1/2 cc. de sérum de cheval en injection intra-péritonéale. 15 jours après cette sensibilisation, dans un premier groupe 5 cobayes reçoivent, à titre de contrôle, une injection choquante de 1cc. de sérum, entraînant la mort immédiate de 4 d'entre eux. Le survivant présente tous les signes d'un choc sévère.

Dans un second groupe, 5 animaux reçoivent 30 γ de vitamine B 12 par voie intra-péritonéale. L'injection choquante de sérum n'entraîne la mort d'aucun animal mais ils présentent tous des signes évidents de choc.

Dans un troisième groupe enfin 12 cobayes reçoivent chacun 45 γ de vitamine B 12 : 10 d'entre eux survivent avec des signes de choc cependant moins importants que dans le second groupe.

L'auteur montre ainsi que la vitamine B 12 a une action protectrice sur le choc anaphylactique du cobaye, et que cette action se manifeste en utilisant des doses de l'ordre de 60 à 90 γ par kilog.

Or aucune autre substance anti-histaminique n'est susceptible de protéger le cobaye en quantité aussi minime, les doses protectrices étant de 3 à 4 mg. par kilog. de poids, soit 30 à 50 fois plus que les doses nécessaires de vitamine B 12.

(3) En 1950, ANDREWS & DOMONKOS rapportent plusieurs cas de dermatites séborrhéiques favorablement influencées par la vitamine B 12.

(9) Un peu plus tard, en 1951, étudiant le rôle de l'acide folique et de la vitamine B 12 dans le traitement de l'allergie humorale, BLOQUIAUX donne des statistiques portant sur 44 cas de dermatoses variées : prurigos, prurits vulvaire ou anal, rhumes des foins, eczémas . Sur l'ensemble de ces malades il obtient par le traitement vitaminique 24 guérisons complètes, 15 améliorations, 5 échecs ; soit 57% de guérisons, et 31 % d'améliorations.

Dans une communication ultérieure, il compare les symptômes de l'avitaminose B avec les signes de la maladie allergique exsudative, comme nous le verrons plus loin .

D'autre part, il note que l'action anti-exsudative de l'acide folique peut être explorée par son action protégeante à l'égard de l'oedème aigu pulmonaire du lapin provoqué par injection d'adrénaline : son administration améliore les symptômes et empêche la mort.

De toutes ces constatations il conclut aux remarquables propriétés anti-allergiques de l'acide folique et de la vitamine B 12 dont on peut tirer grand profit dans le traitement de l'allergie humorale.

Dans la même année, WETZEL & Coll. déjà cités, obtiennent des résultats favorables dans 14 cas d'asthme sur 20.

(12) Mais c'est avec CARUSELLI en 1952 se référant à son action anti-allergique , qu'apparaît l'expérimentation clinique plus systématique de la vitamine B 12 comme thérapeutique anti-asthmatisque.

Les essais de traitement de cet auteur portent sur 12 asthmatiques de 29 à 78 ans qui reçurent quotidiennement 30 γ de vitamine B 12 par voie sous-cutanée pendant 15 à 20 jours. Il n'y eut que deux échecs chez des malades de 61 et 68 ans avec catarrhe accompagnant l'asthme, atteints d'emphysème pulmonaire grave, d'artériosclérose et d'hypertension.

Dans les 10 autres cas, les crises s'atténuèrent puis disparurent ; deux d'entre eux présentèrent au bout de 3 à 8 mois une rechute qui fut rapidement stoppée par la reprise du traitement.

L'état général s'améliora avec augmentation du poids et du nombre des globules rouges . Deux malades ayant l'un une constipation tenace, l'autre une dyspepsie hyperchlorydrique, virent ces troubles régresser.

Ces 10 malades étaient atteints de manifestations bronchiques aiguës ou chroniques antérieures aux crises pour une moitié, d'asthme allergique, non bactérien pour l'autre moitié.

(42) L'action favorable de la vitamine B 12 s'est manifestée dans les deux groupes, mais avec plus de rapidité dans les cas où il n'y avait pas de processus inflammatoire (Analyse de CARUSELLI par ROUQUES)

De plus la vitamine B 12 fit régresser chez deux autres malades une défaillance circulatoire associée et dont les manifestations étaient aggravées par l'ouabaïne et la digitaline. L'auteur pense que dans ces deux cas les résultats favorables sont dus à une amélioration de l'hémodynamique et de l'oxygénation du sang, ou peut-être à une action directe de la vitamine B 12 sur la nutrition du myocarde. Mais ceci nous intéresse moins pour le moment.

Toujours en 1952, dans la Prensa Medica Argentina, successivement en avril, puis octobre, deux publications paraissent à ce sujet .

(43)(51) La première analyse les essais de SIMON . Cet auteur traite 20 asthmatiques et 28 dermatoses chroniques par la dose de 1000 γ de vitamine B 12 par semaine par voie intra-musculaire, avec des résultats irréguliers et un peu décevants : les asthmes étaient peu ou pas améliorés ; quant aux dermatoses, 6 malades atteints de dermatites de contact ou d'urticaire ne furent pas favorablement influencés . Parmi 10 autres, traités pour urticaire chronique, 9 furent guéris ou améliorés, un seul fut aggravé . Ils pensent donc qu'un plus grand nombre d'observations et d'expériences est nécessaire pour juger de la valeur réelle de cette thérapeutique.

Or en octobre, la deuxième publication note que l'étude du mécanisme d'action de la vitamine B 12, unanimement identifiée au facteur extrinsèque anti-pernicieux , dans les anémies mégaloblastiques, justifie l'hypothèse qu'elle pourrait posséder une action anti-allergique. Ils remarquent alors qu'en effet, il existe une série d'expériences permettant de penser que la vitamine B 12 améliore l'activité de la cholinestérase en favorisant la production de

cet enzyme au niveau de la cellule hépatique .(Ce que nous reverrons dans la deuxième partie de ce travail et qui va de pair avec les expériences montrant la diminution de la cholinestérase dans la maladie asthmatique et dans les syndromes allergiques expérimentaux). Ils rappellent ensuite que la valeur anti-allergique de la vitamine B 12 est affirmée depuis les études expérimentales de TRAINA (déjà cité) et ANNONI , études complétées par d'autres investigations cliniques.

Comparant ces faits avec les résultats assez contradictoires obtenus en clinique, comme le montre le rapport précédent, les auteurs entreprirent en conséquence des investigations au triple point de vue expérimental, allergicométrique si l'on peut dire (mesure des réactions cutanées) , et enfin clinique.

Ils constatent, au cours de ces travaux que la vitamine B 12 est "discrètement" active sur le choc anaphylactique, et presque totalement inactive sur le choc histaminique . Sur les lésions cutanées réalisées par l'histamine ou l'acétyl-choline, elle s'est révélée assez peu efficace, qu'elle soit administrée par la voie parentérale ou per os. Enfin, dans l'expérimentation clinique, 30 p.100 seulement des patients, atteints de syndromes allergiques variés, bénéficièrent d'effets favorables.

Voilà donc des résultats assez dissociés et peu concluants qui incitent ces auteurs à une prudente réserve, en ce qui concerne la valeur thérapeutique de la vitamine B 12 dans les maladies allergiques et dans l'asthme en particulier, et c'est un jugement "modérément favorable" qui clôt leur publication.

(40) Ces essais peu encourageants ne furent pas pour autant abandonnés, et la thèse de RAVEL , en 1952 réveilla l'intérêt du problème.

Dans son "étude de l'action de divers agents médicamenteux utilisés dans les maladies allergiques", c'est le départ de nouvelles expérimentations plus précises, et c'est l'espoir qui renaît de pouvoir appliquer cette thérapeutique dans l'asthme et les syndromes allergiques.

L'auteur dans ce mémoire, s'est intéressé entre autres à l'action anti-histaminique de la

vitamine B 12 et à son rôle dans l'allergie et l'anaphylaxie. Sa méthode consiste dans l'utilisation d'un petit appareil, le "pléthysmographe", pour mesurer la valeur des réactions cutanées à l'injection dans le derme de l'avant-bras de 2/10 de cc. de chlorhydrate d'histamine, et dans l'établissement de courbes portant en abscisse, le temps, en ordonnée les variations de pressions indiquées par le pléthysmographe, correspondant au développement de la papule d'oedème provoquée par l'injection intra-dermique précitée (Réaction de LEWIS, comprenant en outre les variations de température locale).

La valeur de cette méthode fut prouvée par l'auteur, en administrant divers anti-histaminiques de synthèse, et en constatant alors l'atténuation de la réaction de LEWIS et surtout l'applatissage des courbes correspondantes.

Il fut donc réalisé une courbe témoin sans traitement pour chaque malade, puis injecté par voie intra-musculaire à chacun d'eux pendant 3 jours consécutifs, 100 % de vitamine B 12. L'expérimentateur établit alors une deuxième courbe, après injection intra-dermique de la même quantité d'histamine que pour le graphique témoin. Il s'aperçut que dans ces conditions, les courbes obtenues étaient nettement applaties par rapport aux précédentes, et que d'autre part "l'action de la vitamine était d'autant plus importante que la réaction témoin à l'histamine avait été plus vive".

L'auteur rappelle d'ailleurs les divers travaux consacrés à l'étude du rôle de la vitamine B 12 comme anti-allergique, et entre autres, un rapport que nous n'avons pas signalé au début de ce chapitre, à savoir celui de BENGT NOREN .

Ce dernier avait constaté que le traitement par la vitamine B 12 de certains malades auxquels avaient été injectés des extraits hépatiques, d'où il était résulté de violentes réactions cutanées, faisait disparaître ces manifestations, et il concluait que ces dernières, provoquées par l'hépatothérapie, n'étaient pas dues au facteur anti-anémique lui-même.

Ceci montre, s'il en est besoin, le chemin parcouru, entre ces deux publications séparées par deux ans de recherches et de doute. RAVEL peut conclure ici en toute objectivité à l'action nettement anti-histaminique de la vitamine B 12.

- En 1953, à notre connaissance, peu d'auteurs s'attachèrent à expérimenter cette thérapeutique.
- (27) Seul LAGHUE dans son mémoire concernant l'étude biochimique, physiologique, de la vitamine B 12 ainsi que de ses applications thérapeutiques signale ses propriétés anti-toxiques et anti-allergiques qui semblent donc bien définitivement reconnues.
- (30) MASTUZZO cependant rapporte des résultats "excellents", et le demeurant 6 mois après l'arrêt du traitement dans 60 cas d'urticaire chronique, 12 cas de dermite par contact, et 8 cas d'eczéma, traités par la vitamine B 12.
- (10) Egalement, une nouvelle communication de BLOQUIAUX en août 1953, met en lumière un fait nouveau et intéressant, dans l'étude microbiologique de "la vitaminémie B 12 chez les sujets sains ou atteints de dermatoses allergiques".

Grâce au dosage microbiologique du taux sanguin de cette vitamine, au moyen des cultures de *Lactobacillus Leichmanni* (ATCC), la croissance de ce dernier étant proportionnelle à la concentration en vitamine B 12 du milieu, (mesure de l'effet produit par le sang total laqué et chauffé mais non digéré, de sujets donneurs de sang de la Croix Rouge sans antécédents allergiques notables, sur le développement du micro-organisme) il montre que la vitaminémie B 12 du sujet sain normal est en moyenne de 1,33 γ /ml. avec un écart type de $\pm$ 0,17 γ /ml.

Chez les patients atteints de dermatoses allergiques diverses, les fluctuations de la vitaminémie B12 se sont révélées beaucoup plus amples que chez les sujets normaux. Parfois des taux très élevés furent notés, atteignant jusqu'à six fois la concentration normale. Quelqu'en soit la signification, le fait intéressant, à isoler ici, est ce taux anormal de vitamine B12 dans le sang des allergiques.

Mais l'année 1954 nous apporte une moisson un peu plus riche en applications cliniques,

- (33) Avec le rapport de L. MICHELET dans la clinique, nous atteignons la phase vraiment active et décidée de l'emploi thérapeutique de la vitamine B 12 comme anti-asthmatique.

Nous ne citerons ici que les statistiques qu'il fournit, nous réservant de revenir sur l'interprétation qu'il en donne, et d'en discuter.

Il nous faut tout de même ici parler de l'action ANTI-TOXIQUE de la vitamine B 12, puisqu'il intitule son article : "Thérapeutique anti-toxique et anti-allergique de l'asthme par la vitamine B12".
Egalement à ce sujet nous ne rappellons brièvement que les faits.

- (39) POPPER & Coll. en 1949 ont étudié l'effet de la vitamine B12 sur des rats intoxiqués par le tétrachlorure de carbone. Cette intoxication se manifeste, au niveau du foie, au point de vue anatomie pathologique, par des lésions histologiques caractéristiques ; d'autre part, par un dépôt de graisse et une disparition de l'acide ribonucléique. Après administration de larges doses de vitamine B 12 les rats ne présentaient plus ces altérations que dans un tiers des cas.

Et le titre de cet article résume les faits :
"Protective effect of vitamin B12 upon Hépatie injury produced by Carbon tetrachloride".

En 1951, la protection contre l'intoxication benzolique est mise en évidence par DI PORTO (16) .

ROYER & Coll. rappelle cette propriété en 1952. (41).

- (23) GUARNI en 1952 également, note la protection réalisée par l'administration de vitamine B 12 contre les altérations produites par le méthylthiouracyle sur la surrénale, la thyroïde, et le développement corporel.

- (19) De même toujours en 1952, protection contre l'intoxication saturnine (FRANCK & Coll.)

- (15) En 1953 enfin, protection contre des accidents toxiques de l'hydrazide de l'acide nicotinique (I.N.H.) (DELBOSC).

- (31) Du fait de cette action anti-toxique, la même année, la vitamine B 12 est proposée avec un certain succès dans le traitement de quelques toxicoses (gravidiques, éclamptiques) par E. MAURIZIO.

Ainsi donc les propriétés ANTI-TOXIQUES de la vitamine B 12 semblent bien démontrées et reconnues, en raison d'autre part de son action ANTI-ALLERGIQUE , également démontrée et reconnue, déjà utilisée dans le traitement de l'asthme, les auteurs vont désormais penser aux formes droguées de ce dernier, aux formes graves, à l'état de mal, aussi bien qu'aux formes banales. Et c'est le fait de L. MICHELET auquel nous revenons (1954).

Cet auteur utilise depuis 1953 la vitamine B12 dans les formes droguées de l'asthme avec crises quotidiennes et état de mal, de même que dans les formes légères avec crises intermittentes, saisonnières et frustes.

Il remarque à ce propos que les succès obtenus sont beaucoup plus nets dans les formes graves que dans les formes frustes. Et il pense que cela doit tenir au fait que l'amélioration clinique est plus facile à juger d'une forme grave où les symptômes sont exacerbés et plus nets, et où les effets de la thérapeutique sont plus évidents. Et d'autre part aussi, au fait que l'action anti-toxique s'ajoute à l'action anti-allergique dans ces véritables "neuro-toxicoses" allergiques.

Ses statistiques portent donc sur 11 cas d'état de mal asthmatique. Il s'agit d'asthmatiques, présentant des crises subintrantes quotidiennes, où l'affection est compliquée de dilatations bronchiques pour la plupart associées à une défaillance ventriculaire droite, avec un pouls rapide à 100-120, des troubles nutritionnels et de l'amaigrissement, une forte éosinophilie enfin.

De plus ces malades étaient véritablement drogués par des thérapeutiques antérieures les plus variées, telles que sympatomimétiques, anti-histaminiques, hyposulfites, peptones, calcium, antibiotiques, ganglioplégiques, barbituriques, tonicardiaques, et pour lesquels étaient envisagés ou déjà prescrits, l'abcès de fixation, l'huile soufrée, l'ACTH et la cortisone.

Les résultats obtenus avec 100 γ de vitamine B 12 par voie intra-musculaire deux fois par semaine, furent les suivants : disparition progressive de la dyspnée, de l'anorexie, reprise de l'alimentation, en quelques jours. Puis dans 9 cas, en deux à trois semaines augmentation de poids de 500 g. à 5 ou 6 kilogs et plus, retour à la normale du pourcentage des éosinophiles, et reprise du travail. Un seul échec sur ces 11 cas, 7 améliorations nettes où seules des crises espacées et légères peuvent être notées après le traitement, 3 guérisons complètes enfin après 6 à 7 mois d'observation.

Ces résultats furent acquis avec des doses d'attaque de 100 γ de vitamine B 12 en injection intra-musculaire par semaine, comme il est dit plus haut, entretenus par des doses de 100 γ hebdomadaires puis de 200 γ tous les 15 jours.

Ainsi donc dans les formes droguées, graves de l'asthme, la vitamine B 12 apparaît comme une thérapeutique indiscutablement active, en raison de ses propriétés anti-allergiques et de détoxication.

Et l'auteur se demande quelle action prédomine. Si c'est la propriété anti-allergique, la vitamine B 12 serait capable d'influencer favorablement les formes pures de l'asthme et être considérée comme une thérapeutique de désensibilisation.

A ce sujet, il estime qu'un plus grand nombre d'observations est nécessaire ainsi que plus de recul, pour juger véritablement de la réelle valeur de cette méthode.

Et c'est dans cette ligne que nous nous proposons d'apporter une modeste contribution à cette étude, par les observations que nous avons recueillies dans le service du Dr. JACQUELIN, notre maître, grâce à son obligeance et à sa bienveillance. Ceci fera l'objet du chapitre suivant.

- (29) Avant de rapporter cette statistique, nous voudrions cependant signaler qu'en 1954 encore MARLAND rappelle que la vitamine B 12 a été préconisée parmi les médications anti-allergiques ; qu'également G. BILSKI
- (8) PASQUIER et J. GARNIER à propos des indications de la vitamine B 12 dans les syndrômes allergiques, notent que, sur le plan clinique, de nombreuses manifestations allergiques ont été favorablement influencées par la thérapeutique vitaminique B 12 parmi lesquelles : l'urticaire, certaines dermatoses allergiques, certains prurits, l'ASTHME, la bronchite allergique, et qu'il s'en suit des indications logiques correspondantes.

- (35) En août 1955 enfin, l'allemand NEBER H. signale le traitement par la vitamine B12 de certaines "fièvres allergiques", entre autres eczéma, acné vulgaris, rhume des foins, (5cas) où il obtient des résultats très encourageants avec 1000 γ tous les deux jours.

- (38) En octobre 1955 PEISER cite deux cas d'eczéma séborrhéique accompagnés d'asthme où l'injection intra-musculaire de 1000 γ de vitamine B 12, améliore nettement les crises d'asthme, tandis que les effets sur l'eczéma sont moins favorables.

Nous voyons donc se préciser l'intérêt suscité par ce problème de la place de la vitamine B12 dans le traitement de l'asthme, bien que les publications à ce sujet soient assez peu nombreuses cette année. C'est une raison de plus pour que nous rapportions les observations qui vont suivre.

CHAPITRE II

VITAMINE B12 ET ASTHME : OBSERVATIONS

Nous rapportons ici 40 observations d'asthmatiques traités par la vitamine B12 .

Les doses employées sont généralement de 100 γ intra-musculaire (6 à 8 injections) tous les jours pendant 1 semaine puis 1000 γ (8 à 10 injections) 3 fois par semaine.

Observation I :

Mme C. Madeleine . 42 ans, concierge. Asthme asphyxique avec orthosympaticotonie, bacillose fibreuse droite.

Le début de l'asthme remonte à 1942 . Succédant à une bronchite surviennent des crises paroxystiques violentes séparées par des périodes de rémission relativement courtes. Ces crises d'asthme sont alors traitées par : Eucalyptine, Evatmine, Calmasmine. Ce dernier produit entraîne une disparition rapide des symptômes au printemps, tandis que l'Evatmine est très mal tolérée.

Une nouvelle crise apparaît à Paris, au cours de l'été 1944, semble-t-il déclenchée par les conditions atmosphériques (temps chaud et humide). L'administration de Calmasmine atténue la crise.

Un réveil des manifestations survient six semaines avant que la malade ne consulte dans le service , succédant à un coryza avec sinusite importante ; ces manifestations durent depuis trois semaines . L'expectoration est peu abondante, faite de crachats blanchâtres, mais il existe une importante hydropnée nasale. La malade est très fatiguée par ses crises.

Le traitement , alors institué au 31.5.1947 comprend :

Crisalbine, calcium, Emgé Lumière, extraits hépatiques;
Et ses effets sont excellents jusqu'au mois d'avril 1954, où les crises reprennent .Le 10.4.1954 est donc

conseillé le traitement suivant :

Vitamine B12, 100 γ par voie intra-musculaire,
une injection tous les jours pendant 6 jours, puis
8 injections à 1000 γ trihebdomadaires,

associée à l'injection d'extrait hépatique intra-
musculaire.

Le 21.7.1954, la malade est revue. L'amélioration est très nette
aucune crise ne sera plus signalée jusqu'au printemps 1955.

Observation II :

Mme C. Louise 37 ans, infirmière, asthme avec hyperfol-
liculinie, petite note hyperthyroïdienne.
Alternance avec eczéma, bien que ce soit un asthme sec.

Débute en 1946 par l'installation progressive d'une dyspnée
avec périodes de rémissions. Cette dyspnée s'accroît
lors d'une grossesse et l'aggravation persiste après
elle, aboutissant en 1950 à un état de mal.

Au 9.10.1954 elle consulte dans le service pour des crises
paroxystiques de dyspnée réveillant la malade toutes
les nuits, pendant une semaine.

Traitements antérieurement suivis : Emgé, Auto-hémothérapie,
sans succès. Influence favorable de l'aspirine.

L'interrogatoire révèle un syndrome prémenstruel très net,
l'accentuation ou le déclenchement des crises avant
les règles. L'existence d'un goitre prépubertaire ;
également des céphalées fréquentes et l'apparition
d'un eczéma du conduit auditif externe entre les pé-
riodes critiques ; la fréquence enfin d'équivalents
sous la forme de coryzas spasmodiques. Il révèle encore
le tempérament neurotonique, inquiet de la malade.,
l'influence des contrariétés également sur le déclen-
chement des crises.

Dans les antécédents familiaux, seul un grand-père paraît
avoir été emphysémateux.

L'examen met en évidence la grande nervosité de la malade,
son hyperréflexivité.

Le traitement prescrit est :

- vitamine B12 100 γ 8 ampoules à 100 γ , puis
10 " à 1000 γ .

- extrait hépatique associé

- stérandryl 15 jours avant les règles.

Le 26.1.1954 : nouvel examen : état général très amélioré les crises d'asthme sont beaucoup moins fortes, permettant une activité normale avec un seul comprimé d'asthmosine chaque soir. Cette amélioration persiste pendant six mois.

Observation III :

Mlle D. 23 ans secrétaire .Apparition d'un syndrome asthmatiforme à la guérison d'une bacillose pulmonaire traitée par antibiotiques sur terrain allergique chez une cérébrale.

Depuis un an, époque à laquelle une bacillose excavée semble guérie, la malade accuse des crises paroxystiques de dyspnée alternant avec des accès d'éternuements fréquents s'accompagnant de céphalées péribles.

Les crises durent quelques minutes et se terminent par une expectoration muco-purulente. Une numération-formule montre des chiffres sub-normaux, légère anémie à 4.310.000 GR/mm³, hypopolynucléose neutrophile (60%), éosinophilie à 4%.

Une radiographie pratiquée en octobre 1953, époque où la malade consulte, montre seulement une accentuation de la trame, les bacilloscopies sont négatives.

L'influence de l'hiver est nette sur la fréquence des crises. L'on note comme équivalent, un coryza spasmodique récidivant depuis l'enfance. Quant aux parentés morbides, l'interrogatoire révèle : eczéma dans le jeune âge, et prurit au contact de la laine avec éruption en 1951. De nombreuses bronchites de 1942 à 1948, comme antécédents personnels ; pas d'antécédents familiaux notables d'allergie.

D'autre part, l'état digestif satisfaisant jusqu'en mai 1953 devient mauvais avec vomissements, alternative de diarrhée et de constipation, réactions d'intolérance à certains aliments . Amélioration par Chophytol et régime.

Le 10.10.1953 est conseillé le traitement suivant :

vitamine B12 à 100 γ 6 injections,
9 injections à 1000 γ .

associée à l'extrait hépatique par voie intra-musculaire

La malade est revue le 9.1.1954 . L'amélioration est nette, aucune crise depuis le dernier traitement, l'hiver se passe sans nouvelle manifestation cutanée ou respiratoire d'allergie.

Observation IV :

Mme D... 54 ans, sans profession . Asthme post-ménopausique, grosse note psychique, grande influence des émotions sur le déclenchement des crises.

Début en 1949, au moment de la ménopause, par une dyspnée d'allure emphysémateuse, à laquelle se surajoutent des épisodes asthmatiformes.

Hospitalisée début 1952, pour douleur de l'hypocondre droit et dyspnée importante ; une cholécystite est diagnostiquée pour laquelle l'opération est déconseillée ; la malade est seulement traitée pour son état respiratoire par : antibiotiques, car elle présente de plus une bronchorrhée persistante, et cortisone. L'amélioration est nette pendant le traitement, mais les symptômes réapparaissent après son arrêt.

Une radiographie pulmonaire pratiquée à cette époque, montre seulement des calcifications de l'apex droit.

En mars 1952, une cure de deux mois à Amélie-les-Bains ne donne aucun résultat appréciable.

En décembre 1952, hospitalisation à St. Simon, traitement : Cortisone, Phénergan, antibiotiques, toniques cardiovasculaires. Amélioration passagère.

Au mois de juin 1953, cholécystectomie pour cholécystite non calculuse, à Léopold-Belland. L'état respiratoire est toujours mauvais, les troubles vésiculaires seront à peine améliorés après l'intervention.

En septembre 1953, son médecin découvre un bruit de galop, une infiltration oedémateuse des membres inférieurs. Traitement : digitaline, puis ouabaïne et Théophylline.

Le 10.10.1953 elle consulte dans le service . Et l'on note que la malade a abusé des sympaticomimétiques ; que l'influence du psychisme est grande sur le déclenchement des crises. D'autre part des signes de défaillance cardiaque sont mis en évidence .Et la malade accuse actuellement une dyspnée continue.

A cette date un traitement vitaminique B 12 est institué, 8 injections à 100 γ (pendant 1 semaine) puis 10 injections à 1000 γ (trois fois par semaine).

associé à l'injection d'extrait hépatique.

Le 31.10.1953, l'amélioration porte plutôt sur les signes cardiaques : n'galop ni souffle à l'auscultation, plus de signes périphériques.

Néanmoins, malgré d'ailleurs un traitement incomplet de l'aveu de la malade, une amélioration est notée quant à l'importance des crises et de la dyspnée, les signes d'auscultation pulmonaire ont disparu (sibillants, râles humides). L'anxiété demeure. L'amélioration se précise grâce à une nouvelle série d'injections de vitamine B 12, et se maintiendra pendant un an.

Observation V :

Mlle. P. Jeanine 21 ans. Couturière en atelier. Asthme sur terrain présumé tuberculeux.

Début en 1953 , à la suite d'une forte bronchite et d'une ablation de polype. Cet asthme s'aggrave lors d'une cure de 3 mois à St. Honoré-les-Bains en août 1954. L'aggravation était d'ailleurs nettement amorcée au début 1954, provoquée, semble-t-il par une déception sentimentale.

En mars 1955, l'état général fléchit, une toux très fréquente fatigue la malade . Un cliché pulmonaire pratiqué alors montre une opacité dense à limites irrégulières de la région inter-cleido-hilaire. L'asthme paraît s'être atténué pendant cette période pour reprendre son intensité ultérieurement. Cet épisode est considéré comme une poussée d'épithuberculose et traité par streptomycine et P.A.S. Tous les symptômes régressent rapidement, l'image radiologique s'améliore.

Mais l'asthme reprend son cours, fait de crises paroxysmiques de dyspnée sur fond d'essoufflement continu. L'expectoration est peu abondante, muco-purulente, les bacilloscopies sont négatives. La toux est fréquente, l'anorexie importante, avec retentissement sur l'état général.

Le traitement comprend alors Théophylline, Calcium, Antigène Méthylique. Les résultats sont bons mais transitoires.

Le 26.6.1955 est mise en évidence une note diencéphalique, la malade est nerveuse, émotive, très sensible, elle dort très mal. L'état général n'est toujours pas

satisfaisant, TA 10/8. L'on note de plus l'existence de coryzas fréquents. Enfin décalcification.

Et le traitement suivi sera :

Vitamine B12 100 γ , 6 ampoules,
puis 8 ampoules à 1000 γ .

Extraits hépatiques associés.

Calcium.

Il s'en suit (15.10.1955) un nettoyage radiologique presque parfait et l'arrêt total des crises pendant trois semaines. Puis les crises reprennent mais beaucoup moins violentes, le soir, calmées par Iminasthme.

La dyspnée permanente qui existait a été très nettement améliorée. De plus l'état général est très satisfaisant.

Une nouvelle cure de vitamine B12 entraîne la cédation définitive des symptômes jusqu'à ce jour.

Observation VI :

Mme F... 45 ans employée aux PTT . Asthme après un long passé d'infections génitales.

Débute à la suite d'emphysème et bronchite succédant à une congestion pulmonaire (traitées par antibiotiques et sulfamides).

Il consiste en crises paroxystiques de dyspnée, nocturnes et diurnes (3 à 4 par jour) avec expectoration blanche, mousseuse ; l'Asthmosine calme assez bien ces crises, mais l'effet s'épuise bientôt . Une radiographie pulmonaire met en évidence une sclérose du sommet droit avec rétraction, paraissant être d'origine tuberculeuse.

Pas d'équivalents ; des réactions urticariennes aux sulfamides et à la pénicilline rendent compte du terrain allergique. Pas d'allergie alimentaire. Dans les antécédents une longue histoire d'infections génitales.

Le test tuberculinique donne une réaction très vive, en particulier focale : à la 48ème heure apparaît une crise d'asthme plus forte que les crises habituelles.

Traitement : Vitamine B12 et extraits hépatiques aux doses habituelles, Calcium pendant deux mois (15.6.1955)

Le 16 nov. la malade dit avoir passé d'excellentes vacances à St. Honoré sans crise. L'amélioration s'est faite sentir dès la troisième semaine, et après une recrudescence vers la 5ème piqure, amélioration à 100% jusqu'à ce jour.

Observation VII :

Claude B... 7 ans et demi. Asthme d'effort et paroxystique depuis l'âge de 4 ans. Note hépatique et digestive. Acétonémie, Terrain allergique net.

Les crises d'asthme débutent à l'âge de 4 ans. Au cours de l'hiver 1952, l'enfant ne peut suivre ses cours que pendant 15 jours. Une cure à La Bourboule durant l'été 1952 permet à l'enfant de passer un meilleur hiver 1952-1953.

Mais à l'occasion d'une rougeole, en janvier 1954, les crises reprennent, avec toux grasse, le matin surtout. Des rayons UV donnent une amélioration notable, mais sont assez mal tolérés et interrompus.

L'enfant se porte bien l'été et les crises réapparaissent dès l'automne et pour tout l'hiver. Les traitements suivis sans grand succès sont : Théophylline, Dyspné-Inhal.

Au 20.3.1954, l'enfant très maigre est nerveux, et présente de fréquentes crises d'asthme. Les clichés pulmonaires ne montrent rien d'anormal. La cuti-réaction est négative.

L'interrogatoire de la mère révèle, chez lui, une sensibilité hépatique et digestive nette à certains aliments et médicaments. L'insolation déclenche les crises ; vers 18 mois des laryngites striduleuses ne cèdent qu'à l'ablation des amygdales et végétations.

Dans les antécédents familiaux, l'on peut noter le père avec un asthme débutant à trois ans, succédant à une pleurésie purulente ; chez la mère, laryngites striduleuses, au même âge et éruptions urticariennes fréquentes ; une soeur enfin a présenté un eczéma thoracique.

Le 26.5.1954 un ictère infectieux est traité, ainsi que l'état digestif défectueux. Avec de bons résultats, puis une cure à la Bourboule, rayons UV toujours mal tolérés.

Le 26.1.1955 traitement vitaminique B 12. suivi d'amélioration très nette, permettant une meilleure tolérance des r. UV.

Observation VIII :

Mlle B.. Simone .18 ans, employée de bureau. Asthme survenant l'hiver sur terrain allergique. Note hyperfolliculinique.

Le début remonte à l'âge de trois ans, après une coqueluche ; traitements suivis : Inophylline, Pneumogéine, Iminasthme, dont les résultats sont favorables au début mais dont l'effet disparaît rapidement.

Les crises, lors de la consultation dans le service, surviennent presque tous les jours vers deux heures du matin, durent environ deux heures avec dyspnée, expectoration épaisse pénible.

Les crises sont nettement influencées par les règles, et par les contrariétés. Eosinophilie à 3,5%. Formule sanguine normale par ailleurs; poumons normaux, cuti-réaction négative.

Parmi les antécédents familiaux, une grand'mère asthmatique. Enfin sont notés eczéma à 3 ans, coryzas fréquents.

Le 7 mars 1954 : vitaminothérapie B12 et extraits hépatiques aux doses habituelles.

3 mois et demi après, tous les signes précédents ont disparus. La malade se sent très bien. L'amélioration dure 16 mois.

Observation IX :

Mr. Robert L. voyageur de commerce. Asthme apparu à 60 ans, nocturne et à l'effort.

Début en 1949, succédant à une forte grippe, pendant laquelle le malade présente 3 crises de dyspnée aiguë.

Depuis cette époque, essoufflement à l'effort .

Les traitements institués : Théophylline, Désensibilysine, Peptones, Vaccin CCB, Spasmoryl, Autohémothérapie, n'ont amené , au mieux, qu'une cédation tout à fait passagère.

La **dyspnée** est plus accentuée l'hiver, plus fréquente la nuit. Les antécédents sont uniquement rhumatismaux, traités par le salicylate. Grande nervosité, pas d'antécédents familiaux.

Traité alors par radiothérapie diencéphalique, régime sans sel, Chophytol, le malade est amélioré en août 1953. En octobre reprise de l'asthme en même temps qu'apparaissent des petits troubles hépato-vésiculaires. Un traitement de cette petite insuffisance hépatique n'amenant aucune cédation, le 21.11.1953, la vitamine B12 + extraits hépatiques sont prescrits.

L'hiver se passe très bien sans crise. Le malade se sent amélioré à 80% . Les rhumes qui entraînaient toujours auparavant des crises d'asthme, ne déclenchent rien cet hiver. Et au mois d'août 1954, donc 8 mois après le traitement, les effets se maintiennent, aucune crise n'est survenue depuis, le malade reprend forces et appétit, il reprend même son travail, qu'il était obligé de quitter tous les hivers pendant au moins 4 mois.

Observation X :

Mme Oéline L... 47 ans. sans profession. Asthme post-ménopausique. Crises sub-intrantes et résistant à toutes les thérapeutiques, dont la Théophylline. Note hépatique et digestive. Hyperfolliculinie avant la ménopause.

Le début se situe dans la première enfance; légèrement amélioré à la puberté. Recrudescence après deux accouchements.

Dyspnée continue, expectoration très fréquente, syndrome prémenstruel net.

Lors de la consultation dans le service, l'interrogatoire révèle l'influence des contrariétés, la sensibilité à certains aliments, l'existence de migraines fréquentes, de rhumatisme vertébral.

Les traitements antérieurs : Théophylline, Dyspné-Inhal, Carena n'ont donné que peu de résultats, ils sont nuls à cette époque.

Le 6.5.1953 traitement par vitamine B12 , 100 γ intra-musculaire tous les jours pendant une semaine, puis 1000 γ trois fois par semaine, pendant trois semaines, associée à l'extrait hépatique en injection.

L'amélioration très spectaculaire qui s'ensuivit persista pendant 14 mois.

Observation XI :

Mme Yvonne M. 43 ans. Employée de bureau. Asthme nocturne, survenant en climat humide, note digestive et hépatique, note diencéphalique.

Débute à l'âge de 28 ans, par un coryza spasmodique, s'aggrave depuis 1951, la dyspnée devient presque continue.

Une déviation de la cloison du nez est opérée en 1951 sans résultat. Un traitement par aérosols de théophylline, puis autosérothérapie, enfin cortisone entraîne une amélioration transitoire.

Les crises nocturnes durent assez longtemps, de minuit à l'aube, des migraines en prennent la place dans la journée.

D'autre part la malade est au régime sans graisse depuis 1948, un écart de celui-ci entraînant des troubles d'intolérance sous la forme de migraines, urticaire, ce dernier étant d'ailleurs aussi provoqué par l'ingestion de divers médicaments.

Traitée , au mois d'août 1955, par la vitamine B12 100 γ 8 ampoules puis 1000 γ 10 ampoules, la malade voit ses troubles disparaître en un mois, amélioration persistante jusqu'à ce jour.

Observation XII :

Mme P. 64 ans. Ancienne sténo-dactylo . Asthme alternant avec eczéma . Grosse note psychique. Post-ménopausique.

Débute en 1939 par une crise de dyspnée nocturne, avec toux, sans expectoration, sans fièvre, obligeant la malade à rester alitée pendant un mois.

Depuis, les crises surviennent le matin au réveil ; plusieurs cures au Mont-Dore et divers traitements améliorent les symptômes (auto-hémothérapie. Allocrysine).

Mais en mai 1953 , apparition à la suite d'une grosse contrariété, d'un eczéma purulent de la lèvre supérieure, s'étendant au menton, à la face antérieure du cou, à la région rétro-auriculaire.

Puis réapparition de la dyspnée .

Ces crises sont plus ou moins provoquées ou aggravées par les influences climatiques (vent, brouillard).

L'eczéma réapparaît à chaque contrariété, précédant de peu la reprise des crises d'asthme.

Parmi les antécédents familiaux, n'est par retrouvé la notion d'allergie.

Le traitement par la vitamine B12 entraîne une amélioration nette de l'état anxieux, de l'eczéma mais influe peu sur l'asthme.

Observation XIII :

Mlle Nicole P.. 15 ans, étudiante. Asthme avec sensibilité particulière aux allergènes d'appartement. Note hépatique.

L'asthme débute en janvier 1954 lors d'un déménagement. Pendant les vacances à la mer, aucune crise, mais au retour chez elle, reprise de l'asthme. Envoyée de nouveau, pendant un mois, à la campagne, tout s'arrange, mais au retour nouvelle crise.

Et depuis cette époque, les crises surviennent avant les règles.

La malade est nerveuse, anxieuse, cependant pas de note diencéphalique. Parmi les antécédents personnels, est noté un eczéma de l'enfance. Antécédents familiaux d'allergie également.

Au mois de juillet, une sinusite est traitée par l'auréomycine . Ce traitement aurait déclenché une crise d'asthme.

Le 16.2.1955 la vitaminothérapie B12 est conseillée associée aux extraits hépatiques, et entraîne une cédation des crises pendant toutes les vacances. Légère reprise des symptômes cet hiver, mais les crises sont beaucoup moins violentes.

Observation XIV :

Mme Virginie M. 35 ans sans profession . Asthme avec état de mal, à début ancien.

Depuis 1927, crise d'asthme avec coryza et bronchites à répétition. Ces crises cèdent après intervention sur la cloison du nez, puis reprennent il y a quelques années, aggravées, au mois d'août 1953, lors d'un coryza. La dyspnée est presque incessante, sans fièvre, avec expectoration muqueuse peu abondante. Elle entraîne de l'insomnie et de l'anorexie ; cette dyspnée subit des paroxysmes à l'effort, le soir surtout. La malade est très nerveuse, irritable.

L'asthme est particulièrement important l'hiver, les crises provoquées par la pluie, l'humidité. On peut noter, d'autre part des poussées de rhumatisme l'hiver, de fréquents coryzas, de l'eczéma dans les antécédents personnels.

La Théophylline calmait ses crises momentanément. Le traitement vitaminique seul entraîne en un mois, une nette amélioration de l'état général (octobre-novembre 1953), l'état de mal régresse dans la journée, l'appétit est retrouvé mais les crises nocturnes subsistent cependant moins violentes et cette fois sensibles à la théophylline. L'amélioration persiste pendant un an.

Observation XV : (Clientèle de ville du Dr. A. Jacquelin).

Mme X. 57 ans, sans profession, asthmatique depuis l'âge de 38 ans.

Son asthme fut d'abord strictement pollinique, puis se manifesta en toutes saisons et se compliqua de plus en plus de rhino-trachéo-bronchites exsudatives, de poussées d'eczéma et plus tard de deux volumineux ulcères de la petite courbure en 1949 et 1955 .

Note diencéphalique très marquée : aggravation post-émotionnelle de toutes ces manifestations, insomnies datant de l'enfance, tendance dysthymique. Hyper-spasmodicité réflexe et caries dentaires nombreuses indiquent l'hypocalcémie. Hyper-allergie tuberculinique sans anomalies radiologiques pulmonaires. Eosinophilie variant entre 9% et 6% . TA instable entre 16-10 et 11-7 . Traitements nombreux . Influence remarquable pendant 8 ans de la désensibilisation tuberculinique.

A trois reprises (août 1952, juillet 1953, et octobre 1955), cédation d'une poussée asthmatique sévère par la vitamine B12, employée en 6 injections, à 100 γ tous les jours, puis 8 à 1000 γ tous les 2 jours.

Le début de l'action fut net, dès la 7ème ou 8ème injection. La cédation dura 8 mois en 1952 et, en 1953 un an.

Observation XVI : (idem).

Mr. R. 52 ans, secrétaire, asthmatique, depuis l'âge de 45 ans. Asthme survenant en toutes saisons, crises débutant toujours par rhinite spasmodique. expectoration abondante, hydro-muqueuse, parfois muco-purulente, troubles hépatiques avec crises d'urticaire. Très grosse hyperémotivité. Réflexes très vifs. Formule sanguine constamment avec hypopolynucléose neutrophile (entre 12 et 8%). Radio pulmonaire sub-normale.

Nombreux traitements seulement passagèrement efficaces (interventions nasales sur déviation de cloison, cornets, polypes, cures de désensibilisation par Engé, auto-hémothérapie, vaccinothérapie, ultrasons, etc.)

En octobre 1951 et en janvier 1953, les états de mal asthmatiques graves et prolongés, fortement drogués, (abus du sérum de Heckel, et des nébulisations d'adrénaline) cédèrent remarquablement à 10.000 γ de vitamine B12 en 20 injections d'abord quotidiennes à 100 γ (12), puis 9 tri-hebdomadaires à 1000 γ . La cédation manifeste dès la 6ème injection, lors de la 1ère crise, et seulement à la 10ème, lors de la seconde, se prolongea respectivement 9 mois et 15 mois.

Observation XVII :

Mlle Rolande B. 22 ans, ouvrière spécialisée, asthme paroxystique avec crises séparées par de longs intervalles d'accalmie, aggravation par grossesse, sensibilisation exogène.

Survient à l'âge de 9 ans à la suite d'une bronchite ; fait de crises quotidiennes diurnes et nocturnes avec dyspnée d'effort.

L'asthme semble s'améliorer au moment de l'installation des règles et devient périodique. Depuis cette époque les crises surviennent la nuit groupées en

attaque d'asthme, séparées par de longues périodes d'accalmies, sous l'influence de facteurs climatiques. Elles durent parfois toute une nuit, avec expectoration perlée. Note hyperfolliculinique (syndrome prémenstruel avec accentuation des crises à cette époque) hyperspasmodicité réflexe, déclenchement ou aggravation des symptômes lors d'émotions ou de contrariétés. Sensibilisation pollinique nette en été.

Notion de coryza spasmodique dans les antécédents.

Hospitalisée en nov. 1953 pour attaque d'asthme sévère. Le traitement par la vitamine B12 1000 γ (10 injections) entraîne une cédation complète de l'asthme pendant 4 mois jusqu'en fèv. 1954 où une vaccination anti-variolique malencontreuse réveille l'affection.

Observation XVIII :

Mme Marie M. 54 ans, ancienne infirmière, asthme paroxystique sur terrain tuberculeux. La première crise d'asthme apparaît en 1931 et dure 5 à 6 jours, puis l'intensité et la fréquence des crises augmente. L'asthme s'intrique avec des bronchites fréquentes.

En 1941, à l'occasion d'une crise particulièrement violente avec expectoration abondante, température à 39-40, est découverte une bacillose d'allure fibreuse bi-apicale. Traitée à cette époque à l'hôpital.

L'asthme persiste après guérison de la bacillose, à type de dyspnée paroxystique à l'effort avec expectoration peu abondante, difficile. Note d'hyperémotivité, réflexes vifs. Les crises sont plus fréquentes l'hiver déclenchées par les conditions atmosphériques de cette époque de l'année. Père asthmatique.

Très bien améliorée, de juil. à oct. 1953 par antigène méthylique sous couvert d'un cautère ; une rechute survient à la suite d'une expectoration hémoptoïque. Cette rechute cède parfaitement à un traitement vitaminique B12, 6 injections à 100 γ puis 6 à 1000 γ cédation qui va durer 6 mois.

Observation XIX :

Mlle Denise C. 20 ans ; asthme sur terrain tuberculeux (primo-infection à 15 ans et tuberculose salpingo-annexielle).

Début en 1949 par dyspnée continue avec épisodes paroxystiques . Une radiographie pulmonaire met en évidence une primo-infection pour laquelle la malade passe 6 mois en Haute-Savoie. Pendant le séjour en montagne pas de crise d'asthme. Puis en 1950, tuberculose salpingo-annexielle traitée par antibiotiques. Rechute de l'asthme en 1952 , crises paroxystiques avec expectoration terminale muqueuse, abondante ; prédominance nocturne. Traité par Phénergan, implants d'amnios, sans résultats.

Comme équivalents notons : rhume des foins avec rhinorrhée très abondante. Tous ces symptômes régressent admirablement bien par le traitement vitaminique aux doses habituelles, et son effet est net dès le début des injections,. La rémission est complète et apparemment définitive.

Observation XX :

Mr. Charles L. 55 ans, représentant. Asthme avec grosse note psychique.

Les troubles sont apparus il y a 4-5 ans, faits de dyspnée presque continue calmée par une expectoration blanchâtre épaisse. Paroxysmes à l'effort. Trachéo-bronchite spasmodique, rhinorrhée coexistent souvent ou alternent avec les crises d'asthme. Pas d'eczéma ni d'urticaire ou de migraine, pas d'étiologie allergique nette malgré les équivalents ; herpes labial et génital depuis l'enfance. Type morphologique : vago-séborréique.

Le traitement par 15 injections de vitamine B12 à 100 puis 1000 γ associée à l'extrait hépatique ne donne aucun résultat.

Observation XXI :

Mme S. 57 ans, confectionneuse . Asthme sur terrain bacillaire.

L'asthme fait découvrir grâce à un cliché pulmonaire une infiltration discrète du sommet gauche et quelques micro-nodules para-hilaires. L'état général est mau-

vais , la fièvre persistante ; traitement suivi de nettoyage radiologique. Mais peu après péritonite bacillaire, opérée et guérie.

La malade vient consulter en juillet 1953 pour dyspnée d'effort, asthénie importante, à la suite d'un épisode grippal.

Après une amélioration de cette dyspnée asthmatique par cautère et Allocrysine, l'asthme reprend, l'asthénie réapparaît, tandis qu'un prurit généralisé apparaît semble-t-il provoqué par les injections d'Allocrysine.

Une très belle amélioration est obtenue avec 8 injections de 1000 γ de vitamine B12 . Les crises disparaissent rapidement .L'état général s'améliore . Aucune crise pendant 10 mois.

Observation XXII :

Mme Marguerite B. 54 ans, soudeuse. Asthme avec gros facteurs diencéphaliques, polysensibilisation exogène, conjonction de migraines vraies et eczéma.

Début en déc. 1952 par dyspnée intense calmée par une expectoration perlée blanchâtre, assez abondante. Traitements divers (Pneumogéine, Phénergan, aérosols de Théophylline) sans résultats bien satisfaisants.

La dyspnée continue avec paroxysmes est améliorée par un séjour à Vence. Elle reprend lors du retour à Paris, mais les paroxysmes sont moins fréquents et moins violents.

Note diencéphalique nette (polyurie nocturne, instabilité thermique, influence très précise de l'état émotionnel sur les crises.

Sensibilisation digestive avec interférence sur les crises d'asthme.Eczéma en 1950 ; crises fréquentes d'éternuements.

Amélioration de cet état par la vitamine B12 mais incomplète et rechute post-grippale.

Observation XXIII :

Mr. Z. 57 ans, menuisier ; asthme coexistant avec urticaire et rhumatisme type P C E chez un cérébral vago-séborrhéique.

Après un long passé de bronchite chronique, apparition de l'asthme à l'effort en 1949. La dyspnée devient permanente avec expectoration assez abondante ; traité par Soluphylline, Padéryl, avec amélioration momentanée.

Coryzas fréquents crises d'urticaire, accompagnant l'asthme.

Antécédents familiaux d'allergie . Asthme plus intense l'hiver.

L'abus des sympaticomimétiques, la répétition des crises de plus en plus rebelles aux thérapeutiques les plus diverses, aboutissent à l'installation en octobre 1953 d'un état de mal asthmatique.

Traité par la vitamine B 12 à 100 γ (6 injections) puis à 1000 γ (8 injections) l'état de mal cède. Les crises nocturnes disparaissent, la dyspnée d'effort est nettement améliorée . Cet effet se maintient 3 mois. Une rechute cède à une reprise du traitement, avec cette fois absence de toute crise pendant 9 mois.

Observation XXIV :

Mr Jean R. 26 ans, ébéniste. Asthme chez un vago-séborrhéique, après eczéma de l'enfance. Note hépatique.

L'asthme remonte à l'enfance succédant à une bronchite, après guérison d'un eczéma . Peu de crises (2-3 par an) jusqu'à l'âge de 21 ans, puis aggravation au retour du service militaire.

En oct. 1954 dyspnée permanente, expectoration perlée. Polysensibilisation digestive, climatique, allergie aux poussières de maison. Urticaire fréquent, rhinite, larmoyements. Grosse note hépatique, ethylisme probable.

Les crises d'asthme cèdent rapidement au traitement vitaminique , seul un léger essoufflement persiste le soir, calmé par des inhalations de Dyspnée-Inhal. L'état digestif est également amélioré (traité par ailleurs il faut le dire) en tout cas pas de manifestations asthmatiques, pendant 4 mois après le traitement.

Observation XXV :

Mr. M. 51 ans. Peseur, -tréfileur (avant l'asthme).
Asthme d'effort, forme pseudo emphysémateuse chez
un vago-séborrhéique.

Début en 1946 après une bronchite; jamais de crises pa-
roxystiques mais une dyspnée progressivement crois-
sante empêche le malade de travailler. Très peu ex-
sudatif, l'asthme est traité par Théophylline, vaccin
CCB, avec résultats médiocres. Bien calmé par Dyspné-
Inhal.

Céphalées fréquentes, pas d'antécédents allergiques nets,
personnels ou familiaux.

Les injections de vitamine B12 à 1000 γ , le régime sans sel,
améliore nettement l'état général, atténue les céphalées,
mais influe peu sur l'asthme.

Observation XXVI :

Mme L. 47 ans. Asthme chez un vago-séborrhéique hypocalcémie-
que.

L'asthme apparaît à la suite d'une lactation de 6 mois après
une 3ème grossesse rapprochée. Réaction locale au tu-
berculin-test très importante sans anomalies radiolo-
giques. Hyperréflexivité, très grande émotivité. Laryn-
go-trachéites fréquentes.

A noter la cédation de 18 mois obtenue par Crisalbine, auto-
hém, Calcium. Puis rechute et nouvelle cédation de 18
mois par l'antigène méthylique. Enfin amélioration
satisfaisante pendant près de 3 ans par Peptones, Emgé,
Broncho-Vacclydun.

En août 1953 reprise de l'asthme avec crises fréquentes, au-
cune action de la Centropnéine.

En octobre traitement par 6 injections de vitamine B 12
à 100 γ (1 par jour pendant 6 jours) puis 8 tri-hebdo-
madaires à 1000 γ . Nouvelle cédation, aucune crise
n'est signalée pendant près de 18 mois.

Observation XXVII :

Mme. Jacqueline R. 30 ans, sans profession. Asthme intri-
qué d'urticaire avec forte note hépatique et infectieuse.
hyperfolliculinie. Tuberculin-test très positif.

L'asthme débuta en 1946 au cours de la lère grossesse, simple essoufflement paroxystique, puis après l'accouchement, bronchite et asthme vrai. La fréquence et l'intensité des crises augmenta jusqu'à un maximum en 1951. Et depuis cette date, crises à l'effort, expectoration abondante.

Il faut noter que tous ces troubles sont apparus progressivement. Et bien qu'il existe une certaine sensibilisation digestive, de l'urticaire fréquent, de l'hydrorrhée nasale, l'allergie ne semble pas démontrée. Enfin la malade est une grande émotive, hyperfolliculinique, les réflexes sont vifs. Divers traitements, vaccins non spécifiques, Théophylline, entre autres n'ont donné aucun résultat.

Et de même le traitement vitaminique associé aux extraits hépatiques en 1954, donne assez peu d'effets. Il faut dire qu'ici il y a une nette insuffisance digestive et que l'apport de ferments digestifs, de Stérandryl d'autre part, améliore nettement la situation.

Observation XXVIII :

Mme Odette R. Asthme à la suite de bronchites répétées.

L'asthme apparaît en toutes saisons depuis l'âge de 18 ans.

Amélioration nette par une cure au Mont-Dore, par Théophylline, et série d'injections de Désensibilysine.

Mais depuis trois ans reprise de l'asthme par dyspnée continue nocturne sans expectoration, calmées encore par la Théophylline.

Petite note hépatique, nervosité et émotivité notables. Antécédents familiaux d'allergie.

Traitée au mois de nov. 1954 par la vitamine B12, aux doses habituelles, la malade voit ces manifestations disparaître pendant 9 mois.

Observation XXIX :

Mr. Jean C. 44 ans chef-comptable. Asthme paroxystique chez un vago-séborrhéique.

Début en 1949, au cours de l'hiver, brusquement, après un "coup de froid". La lère crise dure 4 jours, puis

elles surviennent régulièrement 2 à 3 fois par semaine, calmées par la Théophylline. Pas d'influences climatiques ou saisonnière nette, petite note de sensibilité digestive.

Toux spasmodique fréquente, coryza très abondant, moins fréquent d'ailleurs depuis l'apparition de l'asthme. Enfin, eczéma de la jambe gauche fréquent, rhumatisme lombaire. Traitements antérieurs de l'asthme : Multergan, Théophylline, aspirine dont on peut noter l'action très favorable sur les crises.

Mais l'asthme ayant repris, un traitement vitaminique associé aux extraits hépatiques est conseillé en nov. 1954, qui entraîne une cédation presque complète (une crise en 6 mois).

Observation XXX :

Mr. Jacques C. 19 ans, ajusteur. Asthme sec paroxystique nocturne à début dans l'enfance, chez un cérébro-respiratoire.

L'asthme débute à l'âge de deux ans et des crises très fortes se succèdent jusqu'à l'âge de 12 ans. Puis amélioration spontanée jusqu'à 17 ans. Mais, depuis oct. 1954 crises d'asthme toutes les nuits et dyspnée permanente dans la journée. Théophylline et Phénergan donnent de bons résultats, mais temporaires. Cuti positive, cliché pulmonaire normal. Eczéma à deux ans, qui disparaît avec l'apparition de l'asthme.

Traité au mois de nov. 1954, par la vitamine B12 en injection, le malade ne bénéficie d'aucune amélioration, laquelle lui sera d'ailleurs apportée par le changement de son emploi qui lui déplaît.

Observation XXXI :

Mme Anne M. 33 ans, sans profession. Asthme avec sensibilisation exogène.

Début à l'âge de 8 ans, interruption uniquement lors des grossesses, également légère amélioration lors du mariage.

Aggravation en juil. 1954, à la suite d'une contrariété avec crises quotidiennes de dyspnée paroxystique, expectoration peu abondante. Légère note d'encéphalique.

Traitement par Théophylline, et Aspirine suivi de bons résultats; Hyperréflexivité, influence des facteurs climatiques, sensibilité aux poussières et à certaines odeurs. Fréquence de rhinorrhées abondantes, eczéma dans l'enfance. Antécédents familiaux d'allergie.

Cet asthme régresse parfaitement bien à l'injection de vitamine B 12 au mois de décembre 1954, deux crises seulement peuvent être notées en 8 mois.

Observation XXXII :

Mme Maris P. 55 ans, sans profession. Asthme continu aggravé par l'abus de sympatomimétiques, amaigrissement important, sclérose bilatérale pulmonaire à la radiographie.

L'asthme débute en 1942 à la suite d'une bronchite survenue pendant l'hiver. En juin la 1ère crise typique se déclenche, la nuit, avec expectoration abondante, séro-muqueuse. Amélioration passagère par auto-hémo, hyposulfite ; puis les crises deviennent quotidiennes, se prolongent, nécessitant l'hospitalisation. Amélioration par aérosols, passagère également. Certaines crises ont été paradoxalement calmées par la morphine.

A noter le caractère aggravant des facteurs climatiques hivernaux .

Antécédents familiaux d'allergie. Sensibilité à certains aliments. Les traitements de désensibilisation non spécifique en juil. 1953 ne donnent aucun résultat , non plus d'ailleurs que les anti-histaminiques ni que la vitamine B12 à 1000 γ ; la malade étant intolérante à toute espèce de tentative thérapeutique. Seuls les ganglioplégiques apporteront un soulagement.

Observation XXXIII :

Mlle Odette V. 25 ans sans profession. Réveil d'un asthme infantile succédant à un eczéma de l'enfance, à l'occasion d'une grossesse.

L'asthme débute à l'âge de 10 ans. Amélioration par une cure au Mont-Dore ; puis reprise à la naissance d'un enfant en 1945. Les crises assez espacées sont longues (3-4 jours), expectoration peu abondante.

Bons résultats, mais transitoires de : auto-hémo, Théophylline, A.C.T.H. La malade est très nerveuse, anxieuse, émotive. Note hypocalcémique.

Coryzas fréquents, depuis l'âge de 10 ans, d'allure spasmodique. Eczéma dans l'enfance de la naissance à l'âge de 3 ans. Nombreux asthmatiques dans la famille.

Traitée au mois de mai 1955 par la vitamine B12 à 100 γ , 12 injections (1 par jour) puis 12 injections de 1000 γ (1,3 fois par semaine) la malade voit ses crises s'es-pacer et disparaître sans récédive jusqu'à ce jour (6 mois).

Observation XXXIV :

Mme Clémence V. 54 ans ouvrière. Asthme paroxystique accompagné de rhinite spasmodique avec expectoration purulente.

L'asthme débute par une rhinite spasmodique en 1953 traitée par la cortisone. Une expectoration purulente apparaît 6 mois après, suivie de l'apparition de dyspnée paroxystique, devenant progressivement permanente. Terrain emphysémateux. Influences climatiques.

Sensibilité légère à certains aliments. Dans les antécédents peut être notée une intoxication benzolique en 1947, ayant nécessité l'arrêt du travail, authentifiée par des altérations sanguines caractéristiques.

Le traitement vitaminique habituel entraîne une très belle amélioration de 6 mois.

Observation XXXV :

Mme Alice J. 31 ans, sans profession. Asthme à forte composante émotionnelle, note diencéphalique, signes d'hyperfolliculinie.

L'asthme débute en avr. 1952, lors d'une grossesse, après le décès de son père. Dyspnée paroxystique fréquente, diurne et nocturne pendant toute l'évolution de la grossesse. Et depuis un an, 4 ou 5 crises un peu moins violentes. Expectoration muqueuse perlée. Eternuements paroxystiques et toux spasmodique fréquents. Divers traitements (aérosols, Théophylline, désensibilisation) ont amené une amélioration très nette mais sans lendemain. Accentuation des crises au printemps, aggravation ou

déclenchement post-émotionnel . Sensibilisation aux odeurs ménagères.

Pas d'antécédents familiaux d'allergie.

Le traitement vitaminique, en nov. 1953 n'a donné aucun résultat.

Observation XXXVI :

Mlle Jacqueline S. 22 ans, ouvrière spécialisée. Asthme avec gros facteur hypocalcémique, hyperspasmodicité, note hépatique.

Asthme depuis l'âge de 7 ans fait de petites crises durant environ 1 heure, état persistant jusqu'à la grossesse en 1954 . Une seule crise est notée pendant la grossesse . Mais un mois après l'accouchement, aggravation nette de l'asthme, les crises durent plusieurs jours et surviennent tous les 15 jours. Elles sont provoquées par l'effort, apparaissent brusquement et cessent de même. Peu ou pas d'expectoration, sensibilisation aux poussières. Migraines fréquentes. Signes d'hypocalcémie (caries dentaires, hyperspasmodicité réflexe).

Traitement prescrit : vitamine B12 100 γ 8 injections, extraits hépatiques, calcium , régime hypochloruré; Résultats très satisfaisants (pas de crise de nov. 1953 à sept. 1954, soit une cédation de 10 mois).

Observation XXXVII :

Mme Colette L. 49 ans, coiffeuse. Asthme à l'aspirine, eczéma, très tenace ayant résisté à des traitements nombreux.

Début à la ménopause. Douleur météorodromique à l'épigastre , prédominance nocturne, durée 2 à 3 heures, les crises se terminent par une expectoration blanc-grisâtre. Note hépatique . Signes d'encéphaliques. Intolérance à l'aspirine qui déclenche les crises. Tendance à l'aggravation l'hiver. Antécédents familiaux d'asthme allergique . Migraines fréquentes, rhumatismes. Avant la ménopause signes d'hyper-folliculinie (syndrome prémenstruel net).

La vitamine B12 prescrite aux doses habituelles, entraîne une cédation de cet asthme pendant 8 mois (nov. 1953 juil. 1954).

Observation XXXVIII :

Mme E. 26 ans, vérificatrice. Asthme de mono-sensibilisation puis de poly-sensibilisation.

Début en 1948, pendant des vacances en Bretagne; par une crise de dyspnée paroxystique, sans expectoration ; puis les crises se succèdent pendant les 15 jours de vacances, bien calmées par une injection d'Evatmine.

En 1950, nouvelle crise, toujours sans expectoration, puis l'asthme semble disparaître jusqu'en 1953, au mois d'oct. ou brusquement une grande crise typique survient la nuit. Une expectoration abondante apparaît, la crise dure 8 jours avec accalmies, mais une dyspnée d'effort s'installe . Traitements divers sans effets.

Coryza fréquent, influence du climat marin sur le déclenchement des crises.

Traitée par la vitamine B12 la malade est améliorée, les crises d'asthme sont moins fréquentes et moins violentes mais un fond d'essoufflement à l'effort persiste.

Observation XXXIX :

Mme F. Asthme après coqueluche de l'enfance.

A l'âge de 6 ans, apparaissent les premières crises qui se répètent plusieurs fois par semaine, chaque hiver, plus ou moins bien améliorées par divers traitements.

Pas d'amélioration à la puberté, mais arrêt des crises lors de deux grossesses en 1940 et 1941, suivi d'une accalmie totale durant trois ans à la suite d'une hystérectomie.

En 1945, réapparition, sans cause déclenchante apparente, de nouvelles crises, durant plus longtemps, plus fréquentes (2 à 3 par semaine) survenant plus souvent l'hiver. Aucune amélioration malgré divers traitements . Expectoration muqueuse.

La malade est légèrement dystrophique, de tempérament lymphatique.

Aggravation par facteurs climatiques hivernaux, sensibilisation aux allergènes de literie, à la farine de moutarde, à certains aliments. Coryza spasmodique noté au printemps. Antécédents familiaux d'asthme allergique.

Traitement en oct. 1953 par 15 injections de vitamine B12

(6 à 100 γ puis 9 à 1000 γ) l'asthme et les diverses manifestations allergiques régressent et ces effets favorables se maintiendront pendant 12 mois.

Observation XL :

Mr. C. 65 ans. Asthme chez un ancien gazé, atteint de bronchite chronique, influences saisonnières, note hépatique.

Dyspnée paroxystique de longue durée, apparaissant en 1951 après un long passé de bronchite . Aggravation progressive, avec expectoration claire, peu abondante, 5 à 6 crises par jour.

Cures thermales et climatiques sans effets, divers traitements inefficaces. Très forte allergie tuberculinique (réaction cutanée et générale très importantes) sans anomalies radiologiques.

Influence favorable de la semi-altitude.

Traité en 1953 (oct.) par 12 injections de vitamine B12 (6 et 6) .

Excellente amélioration de l'état respiratoire et reprise de poids spectaculaire, effets maintenus 5 mois. Une réapparition sur un mode mineur des symptômes en juin 1954, cèdent parfaitement à 6 injections de vitamine B12 à 100 γ .

CHAPITRE III

ESSAI D'INTERPRETATION : CONSEQUENCES PRATIQUES

Il ressort de la statistique précédente que sur 40 asthmatiques traités par la vitamine B 12 dans le service du Dr. JACQUELIN à l'hôpital Necker, dont 7 atteints d'asthme grave et drogué en état de mal (observations X, XIV, XVI, XVII, XXIII, XXXII, et XL) 27 malades dont 5 en état de mal, voient disparaître leurs troubles pour une durée de 6 à 18 mois.

Parmi les 13 autres, 6 améliorations incomplètes de l'asthme (XXXIII et XXII, XXVIII, XIV, II, VII), dont 1 amélioration incomplète de l'état de mal (XIV), 2 améliorations de l'état général seulement sans effets sur l'asthme (XII et XXV) 5 échecs où la maladie asthmatique n'a été en aucune façon influencée par la thérapeutique vitaminique (XX, XXVII, XXX, XXXV) et un état de mal XXXII).

Notons également que dans 5 observations, la rechute de l'asthme céda remarquablement à la reprise du traitement (IV, XV, XVI, XXIII, XL) et nous les avons comptées parmi les cédations complètes.

Si l'on ne peut guère faire état, à propos de ces résultats, d'un pourcentage valable, le nombre d'observations ne l'autorisant pas, il n'en reste pas moins qu'ils sont indiscutables en valeur absolue, et que les chiffres obtenus, joints à ceux que donne L. MICHELET (chap.I) nous semblent fort intéressants, ne serait-ce que par les problèmes qu'ils posent, et puis aussi tout de même par l'indication qu'ils donnent sur les possibilités de succès de cette thérapeutique avec un ordre de grandeur semble-t-il non négligeable.

Remarquons tout d'abord, à propos des cas d'asthme de gravité moyenne sans état de mal, et c'est une constatation d'importance, que les plus longues et meilleures rémissions ont été obtenues là où l'étiologie allergique de l'asthme ne semblait pas douteuse (VII, XV, XXVI, XXXVI, XL). Là où elle existait sans doute mais était moins nette, l'effet de la thérapeutique sembla moins décisif et moins prolongé. En tout cas, dans deux observations au moins d'échec (XX, XXXV), l'asthme ne paraissait pas reconnaître cette étiologie. Et ceci confirmerait les

résultats expérimentaux obtenus par nombre d'auteurs cités au chapitre I, et l'hypothèse émise par eux selon laquelle l'action anti-allergique de la vitamine B12 est effective en pathologie humaine.

A ce propos, les mécanismes d'action invoqués sont différents suivant les expérimentateurs, et nous les rappellerons brièvement, car chacune de ces explications contient sans doute une part de vérité, et contribue à cerner de plus près la question et donc à justifier cette thérapeutique.

(36) Tout d'abord, puisqu'il est question d'allergie et d'action anti-allergique, il faut parler de l'asthme allergique. Les auteurs américains donnent des statistiques à ce propos qui semblent un peu élevées pour PASTEUR VALÉRY RADOT. Ce dernier considère que 10% des asthmes sont d'origine allergique. Quoiqu'il en soit dans ces cas, le mécanisme du déclenchement de la crise d'asthme serait le suivant : libération d'histamine par le conflit antigène-anticorps, d'où découle un choc histaminique responsable en l'occurrence de manifestations respiratoires allergiques.

(44) Sans doute n'est-ce là qu'un des aspects de ce mécanisme, probablement beaucoup plus complexe. Mais au moins celui-ci est-il bien établi, et en conséquence, les auteurs ont-ils pu invoquer logiquement l'action anti-allergique de la vitamine B12 à ce niveau. Et ce sont les premières publications à ce sujet qui mettent en valeur l'action anti-histaminique de cette vitamine. Nous rappellerons les travaux de VINCENZO TRAINA où l'auteur estime que le mécanisme de cette action doit être le fait d'un antagonisme compétitif comme dans le cas des drogues anti-histaminiques habituelles.

(40) Pour RAVEL également qui montre comme nous l'avons vu (chap.I) que la vitamine B12 possède une propriété désensibilisante vis à vis de l'injection intra-dermique d'histamine, il ne s'agirait pas d'une neutralisation de cette dernière, mais bien de propriétés propres à cette vitamine s'opposant à celles de l'histamine, action "désensibilisante" à peu près égale à celle des anti-histaminiques de synthèse. Ce qui n'avance guère les choses, quant au mécanisme intime de cette "compétition", mais qui a le mérite de bien asseoir cette propriété. Ainsi, l'on tend à faire de cette thérapeutique, une thérapeutique de désensibilisation dans la mesure où l'asthme serait provoqué par un choc histaminique.

Or dans une certaine mesure BENDA ET URQUIA (entretiens de Bichat 1955) accréditent cette opinion,

puisque'ils définissent le "terrain asthmogène" comme une "défaillance plus ou moins accusée, suivant les cas, de protection anti-histaminique du serum ou plus exactement du pouvoir de fixation de l'histamine par la globuline sérique".

S'appuyant sur des expériences précises, sur des faits bio-chimiques contrôlés, ils pensent que "la protection anti-histaminique d'un organisme serait liée à l'existence d'un dispositif moléculaire particulier unissant dans le serum l'histamine aux protides et à la globuline (χ) ",singulièrement.

Ainsi, admettent-ils que les moyens de défense de l'organisme vis à vis du choc histaminique seraient plus ou moins fortement "organisés à l'avance suivant la stabilité plus ou moins grande du système protecteur histamine-protide, de sorte que les toxines rencontrées par hasard seraient plus ou moins vite neutralisées". Et cette organisation préalable des moyens de défense constitue pour eux l'essentiel du terrain asthmogène.

En supposant dans ces conditions que l'équilibre précédent soit rompu, l'on pourrait alors penser que la vitamine B12 serait capable d'une façon ou d'une autre de le rétablir, soit directement en prenant la place de l'élément défaillant, soit en favorisant sa formation. Et l'hypothèse est d'autant plus tentante que précisément cette vitamine joue un grand rôle dans la synthèse des protéines, ce qui n'est plus à démontrer.

- (33) D'ailleurs, c'est dans ce sens que L. MICHELET abonde, lorsque au début de son article il rappelle que les propriétés anti-allergiques et anti-toxiques de la vitamine B12 se rattachent d'après les travaux récents des biochimistes, à son rôle dans l'anabolisme protéique;
- (2) le mécanisme de cette propriété anabolisante, note l'auteur, est dévolu (ASCKENASY ET PARIENTE) au radical méthyle que possède la vitamine, lequel se combinerait à la protéine selon une réaction de transméthylation. De ce fait, la protéine "présenterait une fonction CH3 lui conférant des propriétés nouvelles. Une protéine "allergique" pourrait ainsi devenir indifférente, de la même façon qu'une protéine toxique perdrait son caractère "agressif" . Et l'auteur pense en conclusion de cet article, que la vitamine B12 apparaît, de même que les traitements de désensibilisation non spécifique, comme une "médication de présence, un maillon CH3 apporté à une chaîne protéinique qu'il est indispensable à intervalle plus ou moins long de rénover".

(36) Voilà donc la vitamine B12 élevée au rang des thérapeutiques de terrain, ou mieux de "modification de l'état humoral" (P.V.R.) et l'avantage n'est pas mince lorsqu'une telle thérapeutique est utilisée dans l'asthme. La notion de terrain en effet, dans cette matière est admise depuis longtemps, et l'on reconnaît aisément que le rôle des facteurs déclenchants (poussières, infections ou irritation des bronches, digestions défectueuse ou insuffisantes, dérèglements endocriniens, facteurs psychologiques) n'intervient que dans la mesure où un terrain "prédisposé" à en subir l'influence y voue l'organisme.

D'autres hypothèses furent formulées bien sûr, quant au mécanisme de cette action anti-allergique de la vitamine B 12. Mais en réalité elles dérivent des précédentes même si au premier abord il n'y paraît pas. Nous verrons tout à l'heure que d'une façon générale l'action de régénération cellulaire attribuée à la vitamine B12 et quel qu'en soit le mécanisme intime (bien qu'en fait il relève probablement de cette faculté de favoriser la synthèse des protéines) justifie largement son emploi dans les syndromes allergiques et particulièrement dans l'asthme.

Néanmoins n'exagérons pas les possibilités de cette thérapeutique, dans notre ignorance de bien des aspects du problème qui est fort complexe. Et laissons pour le moment les hypothèses pour la clinique.

Nous constatons en reprenant nos observations qu'également les asthmes graves et drogués bénéficient d'une telle médication. Sur 7 cas d'état de mal en effet, nous voyons 5 d'entre eux régresser fort bien à l'administration de la vitamine. Cette statistique, venant après celle de L. MICHELET se suffit à elle-même, et d'ailleurs nous savions déjà le rôle important de détoxication de la vitamine B12 et ce que ce dernier auteur en pense. Et c'est là, semble-t-il, un succès bien intéressant lorsque l'on sait la fréquence de ces asthmes aggravés par des thérapeutiques symptomatiques variées, au premier rang desquelles se placent les sympatomimétiques.

Nous pouvons remarquer d'autre part la fréquence de l'association au syndrome asthmatique d'insuffisances hépatiques, généralement discrètes, mais réelles. Sans vouloir discuter les rapports existant entre l'asthme et l'insuffisance hépatique, rappelons seulement que nombre d'expériences montrent ainsi que nous le signalions dans notre premier chapitre, la diminution de la cholinestérase hépatique dans les syndromes allergiques expérimentaux, et que d'autres expériences font penser que la vitamine B12 améliore l'activité de cet enzyme en favorisant sa

production au niveau du foie. Ce qui d'ailleurs permet également de penser à l'action vagolytique de cette vitamine avec inhibition de l'acétyl-choline, action précieuse dans l'asthme où la tendance vagotonique est fréquente.

D'autre part, la protection du parenchyme hépatique à l'égard des intoxications, ainsi que nous l'avons déjà vu, qui en fait même actuellement une indication dans la cirrhose éthylique, donne à cette thérapeutique, quel qu'en soit le mécanisme, une valeur de traitement d'appoint, si on ne la considère pas encore ici comme une thérapeutique étiologique.

Nous voyons qu'au fur et à mesure que nous creusons le problème, celui-ci se complique, qu'il est difficile actuellement de donner une signification exacte à ces propriétés de la vitamine B12, et en conséquence de lui assigner des indications très précises ; nous sommes donc obligés de nous référer, pour une grande part, empiriquement à la clinique.

Nous constatons encore que dans les cas où l'asthme est peu amélioré (observation XII, XXV) au moins l'état général se répare, l'augmentation de poids est manifeste, et l'anxiété diminue. C'est encore là une propriété déjà signalée de la vitamine qui se rattache sans doute à ses facultés anabolisantes, améliorant de façon générale les métabolismes, et par là intervenant sur la réparation pondérale et l'appétit ; ses effets sur la croissance sont bien établis et relèvent du même mécanisme. Nous pouvons noter ici également que dans les cas où une infection n'accompagne pas ou ne déclenche pas les crises d'asthme, il est fréquent de constater dans la formule sanguine une leucopénie - correspondant peut-être à la leucopénie de la crise hémoclasique (WIDAL) - et parfois aussi une anémie, incitant bien entendu à exploiter les propriétés hématopoïétiques de la vitamine B12.

Enfin, comme on l'a reconnu depuis longtemps, l'asthmatique est un neurotonique, souvent anxieux, et souvent un vagotonique ce qui n'a rien d'étonnant d'ailleurs puisque l'on sait le rôle dévolu dans l'asthme au spasme bronchique, lui-même provoqué par l'excitation du vague ou la libération d'acétyl-choline ;

Cette instabilité neurotonique mérite donc d'être corrigée. Or à côté des médications calmantes, la vitamine B12 pourrait y être utile si l'on en juge par son efficacité dans le traitement de syndrômes neurologiques variés, (syndrome de LICHTEN par exemple).

- (52) D'ailleurs encore ici, certains auteurs (Prensa medica argentina) considèrent que son mécanisme d'action est "moins strictement anti-histaminique qu'anti-acétylcholinique", rectifiant ainsi l'équilibre nerveux végétatif par un effet antivagal.

Quant aux échecs de cette thérapeutique, sans doute sont-ils imputables en partie précisément à notre ignorance de son mécanisme exact, mais aussi à l'intervention de facteurs plus importants, plus profonds qu'une simple allergie. Ainsi une grosse insuffisance digestive (XXVII), une trop grande participation du psychisme (XXXII), une note endocrinienne prédominante, des facteurs diencéphaliques particulièrement accentués, doivent être corrigés, avant d'espérer une efficacité de la vitamine B12 .

De même dans l'asthme provoqué par l'infection bronchique, même s'il s'agit d'une allergie microbienne, il faudra traiter cette infection par des moyens appropriés avant d'entreprendre un traitement qui se veut désensibilisant (vaccination antimicrobienne, antibiotiques). Et puis, sans doute ces échecs inévitables sont-ils dûs aussi au fait que l'asthme est une affection complexe, qu'il y a surtout "des" asthmes relevant dans chaque cas d'un mécanisme différent, souvent difficile à identifier.

Avant de conclure, examinons encore quelques points concernant les modalités du traitement anti-asthmatisque par la vitamine B12.

- (2) Et tout d'abord doit être envisagée l'association à cette thérapeutique des extraits hépatiques. D'après les études biochimiques de ASKENASY & PARIENTE, les extraits hépatiques contiendraient, en dehors d'ailleurs de la vitamine B12 un facteur hématopoïétique supplémentaire et leur adjonction permettrait une meilleure répartition des protéines synthétisées dans les différents organes. Il se pourrait en effet, d'après ces auteurs, que ces fractions hématopoïétiques supplémentaires interviennent également dans l'anabolisme tissulaire, en s'opposant à la concentration élective des protéines au niveau du foie et des organes lymphoïdes, réalisée sous l'effet de la vitamine B12.

Sachant d'autre part la fréquence des petites insuffisances hépatiques associées aux syndrômes asthmatisques, nous pensons que l'association vitamine B12 - extraits hépatiques dans l'asthme est intéressante.

- En outre l'expérimentation prouve dans un autre ordre d'idées, que le sodium peut inhiber l'acide folique ; BLOQUIAUX le démontre en clinique dans une observation d'eczéma érythémato-vésiculeux des jambes. L'administration d'acide folique, 15 mg. par jour pendant 1 mois, est inefficace ; l'adjonction d'un régime déchloruré, entraîne la guérison.
- (9)

L'auteur en conclut à une sanction thérapeutique importante : le régime déchloruré doit être prescrit chaque fois que sont prescrits l'acide folique ou la vitamine B12 . Et ceci est d'autant plus intéressant dans le traitement de l'asthme que le régime sans sel y est fréquemment indiqué, comme l'a montré A. JACQUELIN, le chlorure de sodium s'éliminant par les bronches et étant d'autre part un facteur de rétention plasmatique hydro-saline. Ainsi le régime sans sel semble avoir dans le traitement de l'asthme par la vitamine B12 une double indication.

- Nous voudrions également rappeler , que, lorsqu'un traitement cortisonique est entrepris dans la maladie asthmatique, la vitamine B12 est encore (47) indiquée. En effet, VILLIAUMEY , met en valeur cette association.

Il prouve par l'expérimentation animale que cette vitamine est capable de compenser les effets cataboliques de la cortisone en provoquant une augmentation de l'apport azoté, agissant ainsi sur l'appétit et le poids de façon favorable. Ceci n'est pas pour nous étonner d'ailleurs puisque nous savons l'action anabolisante de la vitamine B12. Et l'auteur conclut que cette intéressante propriété pose le problème de son emploi au cours des cures cortisoniques prolongées.

- Enfin, avant d'aborder la posologie, nous (9) croyons utile d'analyser l'article de BLOQUIAUX (métabolisme et allergie; rôle de l'acide folique et vit. B12 dans le traitement de l'allergie humorale).

Lors d'études sur l'antagonisme exsudativo-cellulaire, dans le domaine de l'allergie humorale, l'auteur signale que dans les états anaphylactiques, il y a une manifestation d'insuffisance de la réaction cellulaire ; ainsi la leucopénie de la crise colloïdo-hémoclasique de WIDAL . Elle représente même pour COCA un test de diagnostic allergique .

Et l'auteur pense pour ces raisons que la vitamine B12 est intéressante dans le traitement de l'allergie humorale (asthme) parce qu'elle est éminemment

cellulaire, stimulant croissance et métabolisme.

D'autant que "l'organisme infecté et allergisé est riche en phénomènes de catabolisme". Ce qui, entre parenthèses, fait comprendre que le sodium qui paraît lié au catabolisme, entre en compétition avec la vitamine B12 et que l'organisme de l'asthmatique soit avide de sodium. D'où la prescription du régime déchloruré.

L'auteur rappelle ensuite que les vitamines B sont indispensables à l'activité du foie "relai le plus important du métabolisme". La vitamine B12 et l'acide folique contrôlent l'hématopoïèse et la synthèse des protéines humorales et cellulaires ; il note que la vitamine B12 est sans doute identique à l'"Animal Protein Factor". Il rappelle enfin que la vitamine B12 est encore considérée comme un facteur lipotrope, pouvant épargner dans une certaine mesure d'autres facteurs lipotropes comme la méthionine, la choline, l'inositol.

Et il constate que les phénomènes pathologiques déclenchés par l'avitaminose B en général, telles que l'insuffisance hépatique, l'hyper-histaminémie, les dysendocrinies (en particulier l'hyper-folliculinie, fréquemment rencontrée au cours des syndrômes allergiques comme le mettent en évidence nos observations), les modifications de l'équilibre acido-basique (alcalose le plus souvent), les variations de l'indice cholestérolitique du sang, et enfin les modifications de l'état hydro-minéral (rétention hydro-sodique principalement), sont presque parallèles aux troubles observés dans la maladie allergique exsudative. Et après avoir donné une explication du mécanisme de ces troubles par hypo-vitaminose B, il pense que la thérapeutique des syndrômes allergiques doit en tenir compte, et que la vitamine B12 doit tenir une place toute particulière dans cette thérapeutique. Que d'autre part, comme on l'a vu précédemment, le régime déchloruré est essentiel au succès d'un tel traitement;

Plusieurs auteurs d'ailleurs ayant déjà signalé "l'influence heureuse de la déchloruration sur le décours des manifestations allergiques". Et bien entendu suivant ce même auteur, il faudra associer selon les cas, d'une part un régime riche en protéines, d'autre part un traitement lipotropique plus appuyé, une thérapeutique anti-oestrogénique plus active.

Quant aux doses de vitamine B12 employées, nous avons vu que le Dr. JACQUELIN, utilise une posologie assez élevée, par la voie intra-musculaire : généralement 100 γ tous les jours pendant une semaine puis 1000 γ tous les deux jours pendant trois semaines. La clinique et l'ex-

périmentation ont montré que des doses importantes de vitamine étaient nécessaires pour obtenir une action efficace, et aussi que ces doses élevées étaient parfaitement supportées, tolérance démontrée s'il en est besoin par notre statistique.

Dans l'état actuel des connaissances donc nous pouvons dire en tout cas que cette thérapeutique vitaminique B12 de l'asthme est intéressante, qu'elle mérite de plus larges applications, pour les raisons que nous venons de voir au cours de ce chapitre, et que nous résumerons dans les conclusions qui vont suivre.

- CONCLUSIONS -

Le traitement de l'asthme ne peut être que complexe, les méthodes de désensibilisation spécifique sont souvent difficiles à manier et comportent la possibilité d'accidents. La notion de terrain semble primordiale. Bien des traitements ont été proposés qui tendent à transformer l'état humoral responsable, semble-t-il, de ce terrain : hyposulfites, peptones, auto-hémo, autosérothérapie etc... Les résultats obtenus ne sont pas toujours satisfaisants. Toute nouvelle tentative thérapeutique paraît donc digne d'intérêt, et dans cette ligne, la vitamine B12 appliquée aux asthmatiques, nous a paru donner des résultats encourageants.

Ainsi au cours de ce travail, nous avons réuni 40 observations de ces malades traités par elle. Sur ces 40 cas, figurent 33 asthmes saisonniers pour la plupart avec crises espacées, et 7 cas d'asthmes graves avec état de mal. Parmi les 33 premiers nous avons observé 22 rémissions complètes d'une durée de 4 à 18 mois ; et parmi les 7 derniers 5 sédations de durée semblable. Il y eut 5 échecs complets, six améliorations partielles de l'asthme (dont une d'un état de mal) et deux améliorations de l'état général sans action sur l'asthme.

Nous avons vu d'autre part dans notre essai d'interprétation ce qu'il fallait en penser, comment on pouvait tenter d'expliquer ces succès et ces échecs, et dans quelle mesure il était peut-être possible d'améliorer les résultats obtenus.

En conséquence, nous pouvons essayer de conclure quant à l'action de la vitamine B12 dans le traitement de l'asthme :

- 1) Cette vitamine est incontestablement active sur les asthmes graves, drogués, avec état de mal, grâce à ses propriétés antitoxiques.
- 2) Dans les autres cas elle semble agir plus précisément lorsque l'étiologie allergique est nette. En tout cas, notre statistique démontre l'effi-

cacité de cette vitamine à l'égard des asthmes habituels à crises espacées. Elle paraît être considérée dans ces cas par beaucoup d'auteurs, comme une thérapeutique de désensibilisation, agissant par ses propriétés anti-allergiques.

- 3) S'il y a rechute, il est intéressant de noter que la reprise du traitement amène une nouvelle sédation peut-être un peu moins rapidement obtenue (5 cas) mais de meilleure qualité.
- 4) La vitamine B12 par ses propriétés lipotropes, anabolisantes et hématopoïétiques représente un traitement d'appoint, dans tous les asthmes accompagnés :
 - d'insuffisance hépatique,
 - de déséquilibres endocriniens
 - de déséquilibres neuro-végétatifs
 - d'atteintes de l'état général (amaigrissement, asthénie, anorexie).
 - d'anémie, de leucopénie et de grosse baisse des polynucléaires neutrophiles par suite de l'augmentation des mononucléaires et des éosinophiles.
- 5) Le traitement de l'asthme par cette vitamine sera associé avec profit à l'hépatothérapie injectable : meilleure répartition dans les différents organes des protéines synthétisées par la vitamine et électivement stockées par cette dernière au niveau du foie et des organes lymphoïdes par surcroît ; action sur l'insuffisance hépatique éventuellement associée.
- 6) L'efficacité de cette thérapeutique sera améliorée par la prescription d'un régime déchloruré pour la raison que d'une part ce dernier est indiqué dans l'asthme (A. JACQUELIN) et que d'autre part, la vitamine B12, comme nous l'avons montré (ch.III, p. 46) ne semble active que lorsque un tel régime est prescrit en même temps.
- 7) Elle sera également utilisée avec profit lors du traitement cortisonique de l'asthme, ses propriétés anabolisantes s'opposant au catabolisme protéique provoqué par la cortisone (amélioration du poids, de l'appétit).
- 8) Lorsque existent des facteurs prédominants associés, déclanchants ou non, ils doivent être traités avant de mettre en oeuvre la vitamine B12.
En effet certains échecs nous ont paru s'expliquer par

l'association à l'asthme de l'un des facteurs suivants :

- insuffisance hépatique importante,
- insuffisance digestive sévère,
- facteurs diencéphaliques prédominants,
- neurotonie exagérée,
- dysendocrinie très marquée

9) Les doses enfin doivent être suffisantes, le traitement étant d'une innocuité parfaite avec la posologie utilisée dans nos observations par le Dr. JACQUELIN :

Habituellement est prescrit un traitement de un mois comprenant :

- 8 injections intra-musculaires quotidiennes de 100 γ pendant une semaine,
- 9 à 10 injections de 1000 γ au rythme de 3 par semaine.

Ainsi, sans vouloir prendre parti quant au mécanisme d'action de cette vitamine, notre statistique de 40 observations d'asthmatiques traités par la vitamine B12, nous permet-elle de constater l'activité indiscutable de cette thérapeutique. Nous laissons le soin à l'avenir de préciser et de confirmer les hypothèses émises à ce sujet ; nous espérons seulement avoir contribué à donner, sur des bases cliniques, à cette thérapeutique vitaminique de l'asthme, l'intérêt qu'elle paraît bien mériter.

Vu, le Président de thèse :

Professeur De GENNES

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris :

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

- BIBLIOGRAPHIE -

- 1- ASKENASY : Vitamine B 12 et le facteur des protéines animales.
Annales de Nutrition et d'alimentation N°2 1950
- 2- ASKENASY & PARTIENTE : Etude consacrée à la vitamine B 12
Revue d'Hématologie tome VI N°2 1951.
- 3- ANDREWS , DOMONKOS : Seborrhea dermatis supplemental
treatment with vitamine B 12.
In N.Y.S. Journal of Medicine 15 août 1950.
- 4- AASTED Fr. : Acta Allergologica 1953 p.321.
- 5- BANARD & WEITZNER : Lancet 1949 257 717.
- 6- BENDA & URCUIA : Définition du terrain asthmogène et son
traitement. Entretiens de Bichat 1955 p.45.
- 7- BENGT NOREN : Acta medica Scandinavia 7.2.1950.
- 8- BILSKI G. - PASQUIER ET J. GARNIER : Journal de Médecine
avril 1954. La vitamine B 12 à doses massives
en thérapeutique.
- 9- BLOQUIAUX : Archives Belges de Dermatologie et de Syphi-
ligraphie t.7 1951.
- Le rôle de l'acide folique et de la vitamine
B12 dans le traitement de l'allergie humorale :
p.39.
- Vitamine B12 Métabolisme & allergie p.213.
- 10- BLOQUIAUX : Vitaminémie chez les sujets sains ou atteints
de dermatoses allergiques.
CR. de Soc. de biol. N°7 8. 1953 p.713.
- 11- CAMBELL & PRUIT : Americ. Journal of Medic. Sciences sept
1952 p.252.
- 12- CARUSELLI M. : Therapy of asthma with vitamin B 12.
Riforma medica Naples 66 p.849 Aug. 1952.
J.A.M.A. vol. 150 n°17 p.1731 27 déc. 1952.

- 13- CASTEX, GARCIA & ZELASCO : Cité par la Presse Médicale
27 avril 1949 p.388.
- 14- COCA : Successful therapy of dermatologic syndrom with
L. Casei Factor (Folic Acid) .
Annals of Allergy 3. 443 Nov.Dec. 1945.
- 15- DELBOSC : Prévention des accidents toxiques de l'hy-
drazide de l'acide nicotinique (I.N.H.)
par la vitamine B 12.
Concours médical n°10 p.855. 7 mars 1953.
- 16- DI PORTO : Protection contre l'intoxication expérimen-
tale benzolique par la vitamine B 12.
Il Policlinico (Rome) 58 2 avr. 1951.
- 17- DRILL & Mac CORMICK : Proceed Soc. Exp. Biol. and Medic.
vol. 72. n°2 p.388 nov. 1949.
- 18- DUCHESNOY : Considérations sur la vitamine B 12 : biologie
et thérapeutique. Gaz. Médic. De France n°10
mai 1950.
- 19- FRANCK & Coll. : Protection contre l'intoxication satur-
nine par la vitamine B 12.
Acta Haemologica (Bâle) 8.1-2 p.42 Juillet-
août 1952.
- 20- GARNIER : Presse médicale 1942 n°31.
- 21- GILBERT-DREYFUS : Semaine des hôpitaux 1949 N°51 p.2171 2187
- 22- GOBON : La maladie asthmatique, neuro-toxicose allergique
Journal des Praticiens 25 janv. 1951.
- 23- GUARNI : Minerva Medica 43 490 1952.
- 24- HALL (B.E.) : J.A.M.A. 51 1 3.1.1953. p.1-8
- 25- JACQUELIN A.
- 26- KLODT : Cité par Lonyot : Le sel en biologie. M
Masson édit. Paris 1947.
- 27- LAGRUE : Vitamine B 12 , Biochimie, thérapeutique.
La vie médicale 34 déc. 1953 p.1127-1131.
- 28- LEONARD : Le médecin libre 1954 n°2 p.8-19.
- 29- MAILLAND : La clinique 1954 n°475 avr. 221-226.

- 30- MASTUZZO R. : La vitamine B12 synthétique en quelques dermatoses allergiques.
IIIème congrès Européen d'Allergie 20-23 mai 1953.
Acta Allergologica 1953 suppl.3 p.183.
- 31- MAURIZIO : Protection contre la toxémie gravidique par la vitamine B 12 .
Minerva Medica 19 571 1953.
- 32- MEITEZ J. & FENG J.S.L. : Prévention by vitamin B 12 of Protein Catabolic . Action of Cortison.
Proceed. of the Soc. for Exp. Biol. & Medic.
40 1954 p.375.
- 33- MICHELET L. : Théraputique anti-toxique et anti-allergique de l'asthme par la vitamine B 12.
La Clinique 5 , Asthmologie 49ème année,
n°475 p.215 avr. 1954.
- 34- MILTON S. & STUKO : Vitamin B 12 and mégaloblastic anémia : recent studies. Annals of internal Medicine
40 1954 p.375.
- 35- NEBER H. : Vitamine B 12 et fièvres allergiques.
Im Münchener Medizinische Wochenschrift 26 VII 1955 p.1102.
- 36- PASTEUR-VALERY-RADOT : Précis des maladies allergiques
Edit. Flammarion 1949 p.172.
- 37- PATEK & Coll. : J.A.M.A. 1948 8 138.
- 38- PEISER : Im Deutsch Med. Woche. 8 p.1588 28 oct. 1955.
- 39- POPPER & Coll. : Protective effect of vitamin B 12 upon Hepatic injury produced by Carbon tetra-chloride.
Proceed. Soc. Biol. and Med. 1949. août.
vol. 71 n°4 p.688.
- 40- RAVEL : Etude de l'action de divers agents médicamenteux utilisés dans les maladies allergiques.
Thèse Paris 1952.
- 41- ROYER & Coll. : CR. Soc. de biologie t. CXLVI N°5-6 p.482 1952.
- 42- ROUQUES : La moutarde azotée et la vitamine B 12 dans le traitement de l'asthme.
La Presse médicale vol.60 n°76. p.1625 25 XI 1952.

- 43- SIMON S.W. : Journal (thè) of Allergy St. Louis 22
2 mars 1951 p.183-185.
- 44- TRAINA (VINCENZO) : Vitamin B 12 as an anti-anaphylactic.
Nature 8 mars 1950 vol. 165 n°4194. p.439.
Nature 8 juillet 1950 vol. 166 n°4210 p.78.
- 45- TURIAF : L'insuffisance hépatique des asthmatiques existe-
t-elle ?
Soc. de pathol. Resp. 27-28 VI 1953.
- 46- URBACK : Skin Diseases, nutrition and metabolism.
Grune & Straton édit. New-York. 1946.
- 47- VILLIAUMEY J. : Vitamine B 12 et pouvoir catabolique pro-
tidique de la cortisone.
Semaine des Hôpitaux de Paris 6 2.1955 p.519.
- 48- WEDGEWOOD & GRANT : Cité par NOLF : Notions de physiopatho-
logie humaine.
Vaillant Carmanne 3ème édit. 1945.
- 49- WETZEL FARGO & Coll. : Vitamin B 12 found potent child-growth
factor.
Sciences 16 déc. 1949 vol. 110 p.651.
- 50- WOLFROM : Entretiens de Bichat 1954. p.145.
- 51- LA Prensa Medica Argentina vol. 30 n°17 p.892 25 avr. 1952.
Vit. B12 en las enfermedades alergicas.
- 52- La Prensa Medica Argentina n°44 vol.39 p.2677 31 oct. 1952.
La vitamina B 12 como antialergico.

TABLE DES MATIERES

- Introduction	2
- Chapitre I : Historique . Vitamine B12 et allergie	5
- Chapitre II : Vitamine B12 et asthme.: observations	15
- Chapitre III : Essai d'interprétation : conséquences pratiques	40
- Conclusions	49

